

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere
Medizinische Kleintierklinik
Arbeit angefertigt unter der Leitung von Privatdozent Dr. Gerhard Wess
Mitbetreuung durch: Dr. René Dörfelt

Kardiales Troponin I bei Hunden mit systemischem Entzündungssyndrom (SIRS)

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Lena Katharina Hamacher
aus Darmstadt
München 2015

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Bernd Kaspers

Tag der Promotion: 31.01.2015

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT.....	3
1.	Schwere systemische Erkrankungen bei Hunden.....	3
1.1.	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) und Sepsis.....	3
1.2.	Biomarker	6
1.3.	Scoring Systeme	7
2.	Troponine	10
2.1.	Aufbau Troponine.....	10
2.2.	Kardiale Troponine (cTn).....	12
2.3.	Troponin-Freisetzung	12
2.4.	cTnI in der Human- und Veterinärmedizin.....	13
2.4.1.	Kardiales Troponin (cTn) bei infektiösen Erkrankungen	16
2.4.2.	Kardiales Troponin (cTn) bei entzündlichen Geschehen	17
2.4.3.	Kardiales Troponin (cTn) bei Nierenerkrankungen.....	19
2.4.4.	Kardiales Troponin (cTn) bei Magendilatation-Volvulus-Syndrom (MDV) ..	20
2.4.5.	Kardiales Troponin (cTn) bei Chemotherapie	21
2.4.6.	Weitere Ursachen für Troponin Erhöhungen.....	21
3.	Messverfahren Troponin (Tn).....	23
3.1.	Hochsensitiver Troponin-I-Test.....	23
III.	PUBLIKATION.....	25
IV.	DISKUSSION.....	33
V.	ZUSAMMENFASSUNG.....	40
VI.	SUMMARY	41
VII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	43
VIII.	LEBENS LAUF	58
IX.	DANKSAGUNG	59

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	Acute Coronary Syndrome = Akutes Koronarsyndrom
AMI	Acute Myocardial Infarction = Akuter Myokardinfarkt
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APPLE	Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation
AUC	Area under the curve = Fläche unter der Kurve
B. arietans	Bitis arietans = Afrikanische Puffotter
Ca ²⁺	Ionisiertes Kalzium
cTnC	Kardiales Troponin C
cTnI	Kardiales Troponin I
cTnT	Kardiales Troponin T
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
Da	Dalton
EKG	Elektrokardiogramm
GCS	Glasgow Koma Skala
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
hs	hochsensitiv
ICU	Intensive Care Unit
km	Kilometer
MDV	Magendilatation-Volvulus-Syndrom
MI	Myokardinfarkt
N. annulifera	Naja annulifera = Gebänderte Kobra
PH	Pulmonale Hypertension
ROC	Receiver Operating Characteristic

SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom
SPI2	Survival Prediction Index 2 = Überlebens-Vorhersage-Index
Tn	Troponin
TnC	Troponin C
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
V. berus	Vipera berus = Kreuzotter
WBC	White blood cells = Leukozyten

I. EINLEITUNG

Hunde mit schweren systemischen Erkrankungen benötigen oftmals eine aufwändige intensivmedizinische Betreuung. Viele von ihnen entwickeln während ihres Krankheitsverlaufs myokardiale Schäden, die ein Anzeichen für ein vorzeitiges Versterben der betroffenen Patienten zu sein scheinen (SCHOBER et al., 2002; LANGHORN et al., 2013a). Das frühzeitige Erkennen solcher Myokardschäden und eine zugleich schnelle und aussagekräftige Prognosestellung, werden auch in der Veterinärmedizin immer wichtiger. Der Einsatz von diagnostischen Biomarkern liefert hierbei entscheidende Vorteile (HAYES et al., 2010; LANGHORN et al., 2013a).

Kardiales Troponin I (cTnI) ist ein myokardspezifisches Regulatorprotein und wird sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als Marker bei unterschiedlichen kardialen Erkrankungen eingesetzt (CUMMINS & CUMMINS, 1987; OYAMA & SISSON, 2004; BABUIN & JAFFE, 2005; FONFARA et al., 2010; WESS et al., 2010). Auch bei primär nicht kardiologischen Grunderkrankungen, kann die Messung von cTnI Hinweise auf Myokardschäden liefern. Bei Hunden konnten cTnI Erhöhungen im Blut bereits bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. systemischen Entzündungen (SLACK et al., 2005; LANGHORN et al., 2013a; LANGHORN et al., 2014), Magendilatation-Volulus-Syndrom (MDV) (SCHOBER et al., 2002; BURGNER et al., 2006), Pyometra (HAGMAN et al., 2007; PELANDER et al., 2008), Infektionskrankheiten (LOBETTI et al., 2002; DINIZ et al., 2008; SILVESTRINI et al., 2012), respiratorischen Erkrankungen (PAYNE et al., 2011) oder auch Nierenerkrankungen (PORCIELLO et al., 2008; SHARKEY et al., 2009) festgestellt werden und in einigen Fällen mit einer erhöhten Sterberate in Verbindung gebracht werden.

Es gibt in der Literatur jedoch unterschiedliche Angaben über den besten Messzeitpunkt von cTnI (SCHOBER et al., 2002; LANGHORN et al., 2013a). Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht bekannt ob der beste prognostische Indikator für ein kurzfristiges Überleben von Hunden mit schweren systemischen Erkrankungen eine cTnI-Messung bei Ankunft oder erst zu einem späteren Zeitpunkt ist.

Ziel dieser Doktorarbeit war, herauszufinden ob die Analyse von cTnI bei Hunden

mit systemisch inflammatorischem Response-Syndrom (SIRS) bei Ankunft oder möglicherweise zu einem späteren Messzeitpunkt der beste prognostische Indikator für ein kurzfristiges Überleben ist und damit die intensivmedizinische Behandlung maßgeblich beeinflussen würde.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Schwere systemische Erkrankungen bei Hunden

Bei Hunden gibt es ähnlich wie beim Menschen eine Vielzahl von schweren systemischen Erkrankungen unterschiedlichster Organsysteme und Genese. Die betroffenen Patienten brauchen neben einer intensiven Therapie auch zusätzliche diagnostische Untersuchungen, um zum einen die Ursache für das schlechte Allgemeinbefinden herauszufinden und zum anderen um eine fundierte prognostische Beurteilung zu gewährleisten.

In der humanmedizinischen Intensivmedizin ist der Einsatz von Scoring Systemen ein häufig eingesetztes Mittel zur Schweregradklassifizierung von Erkrankungen. Scoring Systeme ermöglichen anhand einer Punkteverteilung für unterschiedliche erhobene Parameter das Treffen einer quantitativen Aussage über den Schweregrad und den Verlauf einer Erkrankung und deren Prognose (KNAUS et al., 1981; FLEIG et al., 2011). Auch in der Intensivmedizin der Veterinärmedizin wird der Einsatz von geeigneten Biomarkern und Scoring Systemen vor allem zur Beurteilung der Letalität immer wichtiger (HAYES et al., 2010).

1.1. Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) und Sepsis

Als systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) bezeichnet man eine durch verschiedene infektiöse oder nicht infektiöse Ursachen hervorgerufene systemische Entzündungsreaktion des Körpers; liegt SIRS zusammen mit einer Infektion vor, spricht man von Sepsis (HAUPTMAN et al., 1997; GEBHARDT et al., 2009).

SIRS und Sepsis sind häufige Erkrankungsbilder in der Humanmedizin (ANGUS et al., 2001; DANAI & MARTIN, 2005) und besitzen eine hohe Mortalitätsrate (MARTIN et al., 2003; MARX et al., 2005). In der Veterinärmedizin ist nur wenig über den Verlauf von SIRS und/oder Sepsis und die damit verbundenen Mortalitätsraten bekannt. GEBHARD und Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie, dass Hunde mit Sepsis (58%) kürzere Überlebensraten hatten, als Hunde mit nicht septischer SIRS (69%) (GEBHARDT et al., 2009).

KARLSSON und Mitarbeiter untersuchten anhand von 32 Hunden mit Pyometra

den Nutzen von Zytokinen als immunologischen Marker für SIRS. Die Ergebnisse lieferten Hinweise auf einen Zusammenhang von Zytokinen und der Entwicklung von SIRS, jedoch reichen die Ergebnisse nicht aus um fundierte Aussagen treffen zu können (KARLSSON et al., 2012). Auch schwere Koagulopathien sind sowohl bei Hunden mit SIRS als auch bei Hunden ohne SIRS beschrieben (BAUER & MORITZ, 2013). Es zeigt sich somit, dass weitere Forschung auf diesem Gebiet unumgänglich ist, vor allem um eine frühe Diagnosestellung und damit optimale Therapiemöglichkeiten zu gewährleisten.

Sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin versucht man mithilfe von bestimmten Kriterien für SIRS und Sepsis, betroffene Patienten zu identifizieren und anhand ihrer Symptome zu klassifizieren.

Die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und die Deutsche Sepsis-Gesellschaft halten ihre Richtlinien laufend aktuell und beschreiben SIRS wie folgt (Stand 01.02.2010, gültig bis 01.02.2015) (DIVI, 2010):

SIRS-Kriterien:

- Hypo- bzw. Hyperthermie ($^{\circ}\text{C}$) $\leq 36,0$ bzw. $\geq 38,0$
- Tachykardie (HF/min) ≥ 90
- Tachypnoe (AF/min) ≥ 20 oder Hyperventilation mit $\text{PaCO}_2 \geq 33$ mmHg
- Leukozytose ($\geq 12,0 \times 10^9/\text{L}$) oder Leukopenie ($\leq 4,0 \times 10^9/\text{L}$) oder 10% unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

In der Veterinärmedizin werden ähnliche Kriterien für die Diagnose von SIRS verwendet. Je nach Autor existieren unterschiedliche Modifizierungen an die Veterinärmedizin (Tabelle 1).

HAUPTMAN und Mitarbeiter modifizierten 1997 die 1992 von der ACCP/SCCM Consensus Conference für die Humanmedizin festgelegten SIRS und Sepsis Kriterien für die Anwendung bei Hunden in der Veterinärmedizin (HAUPTMAN et al., 1997) (Tabelle 1).

DeLAFORCADE und Mitarbeiter verwendeten 2003 diese Kriterien unter weiteren Modifikationen: Eine Hypo- bzw. Hyperthermie wurde definiert als $< 37,8^{\circ}\text{C}$ oder $> 39,4^{\circ}\text{C}$, eine Tachykardie als > 140 HF/min, die restlichen drei

Kriterien blieben gleich (LAFORCADE et al., 2003)(Tabelle 1).

Die von OKANO und Mitarbeitern in Anlehnung an die Normalparameter der Human- und Veterinärmedizin modifizierten SIRS-Kriterien konnten an 500 Hunden erfolgreich evaluiert werden und zeigen die einfache Beurteilung von Prognose und klinischer Anwendbarkeit (OKANO et al., 2002).

Tabelle 1: SIRS-Kriterien nach Okano (OKANO et al., 2002), Hauptmann (HAUPTMAN et al., 1997) und DeLaforcade (LAFORCADE et al., 2003)

	Okano et.al.	Hauptmann et.al.	DeLaforcade et.al.
Hypo-oder Hyperthermie (°C)	< 37,8 oder > 39,7	< 38,1 oder > 39,2	< 37,8 oder > 39,4
Tachykardie (Herzfrequenz/min)	> 160	> 120	> 140
Tachypnoe (Atemfrequenz/min)	> 40	> 20	> 20
PCO ₂ (mmHg)	≤ 32	-	-
Leukopenie oder Leukozytose (WBCx10 ⁹ /L)	< 4,0 oder > 12,0	< 6,0 oder > 16,0	< 6,0 oder > 16,0
Stabkernige neutrophile Granulozyten	> 10%	>3%	>3%

Treffen bei einem Patienten mindestens zwei der genannten Kriterien zu, spricht man von einem Vorliegen von SIRS. Liegt neben SIRS außerdem eine Infektion vor, die entweder histologisch, mikrobiologisch oder zytologisch nachgewiesen werden kann, spricht man von einer Sepsis (HAUPTMAN et al., 1997; LAFORCADE et al., 2003). Als schwere Sepsis wird eine Sepsis bezeichnet die mit einem Organversagen, verminderter Perfusion oder Hypotension einhergeht. Zeigt ein Hund eine persistierende Hypotension trotz ausreichender Infusionsmenge in Zusammenhang mit einem Organversagen oder einer Hypoperfusion bezeichnet man dies als septischen Schock (PHYSICIANS, 1992; HAUPTMAN et al., 1997).

1.2. Biomarker

Biomarker sind messbare organische Produkte, die auf bestimmte Erkrankungen im Körper hindeuten können. Als Biomarker kommen eine Vielzahl an körpereigenen Substanzen in Frage wie z.B. Proteine, Hormone, Enzyme, Zellen oder auch Gene und Genprodukte. Biomarker dienen zum einen der Identifizierung von Hoch-Risiko-Patienten, der Krankheitserkennung und dem Verlauf einer Erkrankung zum anderen erleichtern sie die Therapieentscheidung, die Wahl einer geeigneten Therapiemethode und schließlich auch die Prognosebeurteilung (ANZ & SCHMITZ, 2008).

Biomarker werden in der Früherkennung und Behandlung bei fast allen Erkrankungen eingesetzt.

Bekannte Biomarker der Veterinärmedizin sind das klassische rote und weiße Blutbild, das mithilfe der einzelnen Blutzellgruppen Hinweise auf Erkrankungen liefern kann und als Screening-Test mittlerweile zum Standardprotokoll fast jeder Untersuchung sowohl von gesunden als auch von kranken Tieren gehört. Auch die Bestimmung von organspezifischen Enzymen und Stoffwechselprodukten wird weltweit praktiziert.

Für jedes Organsystem im Körper existieren sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin Biomarker die schnellere und präzisere Diagnosemöglichkeiten gewährleisten. Trotzdem sind Biomarker mehr denn je Teil der aktuellen Forschung, um die vorhandenen Biomarker hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität immer weiter zu verbessern, Neue zu finden und ihre Anwendungsgebiete zu erweitern.

In der Intensivmedizin- und Notfallmedizin sind Biomarker essentiell für eine effiziente Krankheitserkennung und Behandlung und für die Beurteilung von Krankheitsverlauf und Prognose (HAYES et al., 2010; REITH & MARX, 2012). Als wichtiges Beispiel ist hierbei das Laktat zu nennen. Hunde mit MDV haben beim gleichzeitigen Vorliegen von Magenwandnekrosen eine höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben. Eine initiale Laktatkonzentration ≥ 6 mmol/l (61% Sensitivität, 88% Spezifität) (DE PAPP et al., 1999) bzw. 7,4 mmol/l (BEER et al., 2013) ermöglicht eine gute Aussage über bestehende Magenwandnekrosen und Überleben der Hunde. Es scheint jedoch nicht nur die initiale Laktatmessung eine prognostische Aussagekraft zu haben, sondern auch

Änderungen in der Laktatkonzentration, während der Erstversorgung (Infusionsmanagement, Dekompression des Magens), nach der Operation und während der postoperativen Versorgung (ZACHER et al., 2010). Auch ein Laktatabfall $\geq 50\%$ innerhalb der ersten 12 Stunden scheint ein guter prognostischer Indikator für ein Überleben zu sein (GREEN et al., 2011). Nicht nur hinsichtlich der Prognose fungiert Laktat als wertvoller Biomarker, auch bei der Identifikation von Patienten die alternative oder aggressivere Therapie benötigen, stellt die Laktatmessung eine einfache und hilfreiche Methode dar.

1.3. Scoring Systeme

Um eine objektive Einschätzung von Erkrankungen zu ermöglichen wurden in den 1980er-Jahren die ersten Scoring Systeme für die Anwendung in der Intensivmedizin entwickelt. Sie wurden vielfach weiterentwickelt und bis heute angewendet. Das erste bekannte Scoring System ist der 1953 von der Anästhesistin Virginia Apgar vorgestellte Apgar-Index, der eine neue Methode zur medizinischen Einschätzung Neugeborener ermöglicht. In den Anfängen wurden Scoring Systeme vorrangig zur Outcome-Abschätzung entwickelt heute dienen sie in der Intensivmedizin unterschiedlichsten Zielen (APGAR, 1953; FLEIG et al., 2011). Scoring Systeme bestehen immer aus verschiedenen erhobenen Parametern für die eine festgelegte Punkteverteilung erfolgt und daraus schließlich eine prognostische Einschätzung errechnet werden kann.

Tabelle 2: Scoring Systeme der Humanmedizin (APACHE I-III, GCS) (FLEIG et al., 2011) und der Veterinärmedizin (APPLE_{full}, APPLE_{fast}) (HAYES et al., 2010)

Score	Erhebungszeitpunkt	Beschreibung	Punkte
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation APACHE	Innerhalb der ersten 32 Stunden	34 physiologische Parameter, Schweregradklassifikation	0-136
APACHE II	Innerhalb der ersten 24 Stunden	12 Routineparameter, GCS, Alter, Vorerkrankungen, Prognoseberechnung	0-71
APACHE III	Innerhalb der ersten 24 Stunden	18 Parameter, GCS, Alter, Vorerkrankungen, Prognoseberechnung	0-299
Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation APPLE _{full}	Innerhalb der ersten 24 Stunden	10 Parameter Schweregradklassifikation	0-80
APPLE _{fast}	Innerhalb der ersten 24 Stunden	5 Parameter Schweregradklassifikation	0-50
Glasgow Coma Scale (GCS)	Initial, im Verlauf	Beurteilung eines Schädel-Hirn-Traumas	3-15

In der Humanmedizin weltweit angewendet ist der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), eine Weiterentwicklung des 1981 von KNAUS und Mitarbeitern vorgestellten Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score. Der APACHE II dient der Abschätzung der Letalität eines Patienten. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden neben 12 Routineparametern wie Vitalparameter, Elektrolyte, pH-Wert und Nierenwerte, auch das Alter, Vorerkrankungen und der Glasgow Coma Scale (GCS) (ein Score zur Beurteilung eines Schädel-Hirn-Traumas) erhoben und dementsprechend Punkte verteilt. Die Letalität steigt mit zunehmender Punkteanzahl. Es gibt bereits Weiterentwicklungen bis APACHE III und IV, deren Anwendung jedoch nicht so weit verbreitet ist (KNAUS et al., 1981; KNAUS et al., 1985; KNAUS et al., 1991; UNERTL & KOTTLER, 1997; FLEIG et al., 2011).

Vergleichbare Scoring Systeme in der Veterinärmedizin stellt der Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE) score und der Survival Prediction Index 2 (SPI2) dar (KING et al., 2001; HAYES et al., 2010). Das

zweiteilige Scoring System des APPLE score wurde in einer Studie von 2010 über einen Zeitraum von 6 Monaten anhand von 810 Hunden in der ICU evaluiert und erlaubt eine Schweregradeinschätzung der Krankheit. Für den APPLE_{full} score werden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ankunft der Hunde 10 Parameter erhoben (weiße Blutkörperchen (WBC), Kreatinin, Albumin, Sauerstoffsättigung (SpO₂), Billirubin, Bewusstsein, Atemfrequenz, Alter, Flüssigkeitshaushalt, Laktat), für den APPLE_{fast} score 5 Parameter (Glukose, Albumin, Laktat, Thrombozyten, Bewusstsein) und in beiden Fällen entsprechende Punkte verteilt. Die Beurteilung des Bewusstseins erfolgt direkt bei Ankunft der Hunde, für die Beurteilung aller anderen Parameter wird der abnormalste Wert der innerhalb von 24 Stunden gemessen wurde verwendet (HAYES et al., 2010).

Tabelle 3: APPLE_{full} Score bei Hunden. Die Berechnung erfolgt durch Addition der Punkte in der linken oberen Ecke der jeweiligen Zelle für alle 10 Parameter. Für die Parameter im Zentrum gilt ein Wert von 0. Es ist eine maximale Punkteanzahl von 80 möglich. (HAYES et al., 2010)

			Kreatinin (mg/dl) 0-0,62	1 0,63-1,35	8 1,36-2,26	9 >2,26
			9 <5,1	WBC (x10⁹/l) 5,1-8,5	2 8,6-18	3 >18
6 <2,6	7 2,6-3,0	9 3,1-3,2	Albumin (g/dl) 3,3-3,5	2 >3,5		
10 <90	4 90-94	1 95-97	SpO₂ (%) 98-100			
			Bilirubin (mg/dl) 0-0,23	6 0,24-0,46	4 0,47-0,93	3 >0,93
			Bewusstsein 0	5 1	7 2	8 3
			Atemfrequenz (min) <25	3 25-36	5 37-48	6 49-60
			Alter (Jahre) 0-2	6 3-5	8 6-8	7 >8
3 2	4 1	Flüssigkeitsstatus 0				
			Laktat (mg/dl) <18	2 18,0-71,2	3 71,3-90,1	6 >90,1

Tabelle 4: APPLE_{fast} Score bei Hunden. Die Berechnung erfolgt durch Addition der Punkte in der linken oberen Ecke der jeweiligen Zelle für alle 5 Parameter. Für die Parameter im Zentrum gilt ein Wert von 0. Es ist eine maximale Punkteanzahl von 50 möglich. (HAYES et al., 2010)

7 >84	8 84-102	9 103-164	10 165-273	Glukose (mg/dl) >273					
	8 <2,6	7 2,6-3,0	6 3,1-3,2	Albumin (g/dl) 3,3-3,5	2 >3,5				
				Laktat (mg/dl) <18,0	4 18,0-72,1	8 72,2-90,1	12 >90,1		
	5 <151	6 151-200	3 201-260	Thrombozyten (x10 ⁹ /l) 261-420,000	1 >420				
				Bewusstsein 0	4 1	6 2	7 3	14 4	

2. Troponine

Troponine sind Regulatorproteine, die sowohl in Skelett- als auch in Herzmuskelzellen vorkommen. Sie bestehen aus jeweils drei Untereinheiten und bilden gemeinsam mit den Proteinen Actin und Myosin den kontraktile Teil der Muskulatur. Sie sind ein Bestandteil der dünnen Filamente innerhalb der Myofibrillen und grundlegend wichtig für die Calcium-vermittelte Regulation der Muskelkontraktion (WELLS & SLEEPER, 2008).

2.1. Aufbau Troponine

Troponine sind Regulatorproteine und stellen mit den kontraktile Proteinen Aktin und Tropomyosin das dünne Filament (Aktinfilament) der quergestreiften Muskulatur dar. Ein Troponinkomplex besteht aus drei Untereinheiten:

- Troponin C (TnC)
- Troponin I (TnI)
- Troponin T (TnT)

mit jeweils spezifischen Funktionen (Abbildung 1).

Die Untereinheit C ist die Calcium (Ca^{2+})-bindende, die Untereinheit T die tropomyosinbindende und die Untereinheit I die inhibitorische Untereinheit (WELLS & SLEEPER, 2008). Die Untereinheiten stellen somit zusammenwirkende, funktional jedoch unterschiedliche Aufgaben erfüllende

Proteine (KITTLESON & KIENLE, 1998) mit gewebsspezifischen Isoformen im Herz- und Skelettmuskel dar (FILATOV et al., 1999; WELLS & SLEEPER, 2008). Troponine sind sowohl im Myokard als auch in der Skelettmuskulatur an der Ca^{2+} -induzierten Kontraktion der Muskulatur beteiligt (BERS, 2002).

Um eine Kontraktion der Muskulatur zu ermöglichen bindet Ca^{2+} an Troponin C, woraufhin das Tropomyosin seine Konformation ändert und damit die Myosinbindungsstelle freigibt und somit eine Muskelkontraktion einleitet (SEIDMAN & SEIDMAN, 2001; BERS, 2002). Troponin I verhindert als inhibitorische Einheit diese Konformationsänderung solange, bis eine erneute Ca^{2+} -Bindung stattfindet (COLLINSON et al., 2001; OHTSUKI & MORIMOTO, 2008).

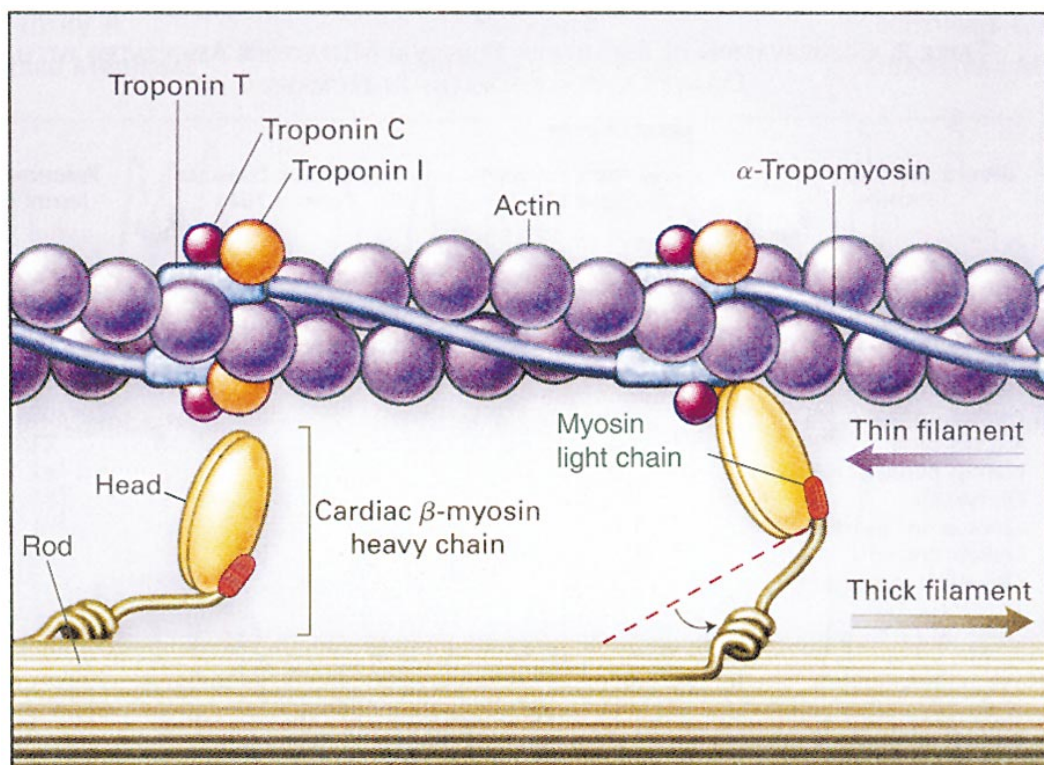


Abbildung 1: Dünnes Filament des Sarkomers bestehend aus dem Troponin-Komplex mit den Untereinheiten TnT, TnC, TnI, Aktin und α -Tropomyosin. Die Kontraktion beginnt mit dem Kalzium-Eintritt ins Sarkomer was die TnI Inhibition des Aktins aufhebt und die Aktin-Myosin-Bindung ermöglicht. Es folgt eine Myosinkonformationsänderung und schließlich die Muskelkontraktion (SEIDMAN & SEIDMAN, 2001).

Mutationen in Genen die für eine Troponin-Untereinheit kodieren können verschiedenste Erkrankungen zur Folge haben. So ist bei Genveränderungen in den Untereinheiten cTnI und cTnT die Ausbildung von hypertrophen

Kardiomyopathien beschrieben (KIMURA et al., 1997; MAASS & LEINWAND, 2003).

2.2. Kardiale Troponine (cTn)

Kardiale Troponine können in drei verschiedenen Isoformen vorliegen, kardiales Troponin C (cTnC), kardiales Troponin T (cTnT) oder kardiales Troponin I (cTnI). Troponin C besitzt zwei Isoformen die sich in ihrer Homologie sehr ähnlich sind. Die kardiale Isoform (cTnC) wird auch in der Skelettmuskulatur exprimiert und weist damit keine kardiale Spezifität auf. Der diagnostische Nutzen von cTnC zur Diagnose von Myokardschäden ist deshalb eher gering (SCHREIER et al., 1990).

Beim Menschen existieren 4 Isoformen von kardialem Troponin T (cTnT) das ein Molekulargewicht von 37.000 Da besitzt (FILATOV et al., 1999; GOLDMANN et al., 2001). Nur eine der vier Isoformen ist für das Herz von Erwachsenen charakteristisch, die anderen drei Isoformen kommen nur in fetalem Herzgewebe vor (FILATOV et al., 1999).

Kardiales Troponin I (cTnI) besitzt ein Molekulargewicht von 24.000 Da und ist größer als die beiden Isoformen des Skelettmuskels (FILATOV et al., 1999; GOLDMANN et al., 2001; BABUIN & JAFFE, 2005). Kardiales Troponin I kommt im Gegensatz zu cTnT weder in fetalem Gewebe noch in adultem beschädigtem oder sich regenerierendem Skelettmuskel vor (BODOR et al., 1995).

2.3. Troponin-Freisetzung

Die Mehrheit an Troponin liegt in strukturell gebundener Form innerhalb des kontraktilen Apparates vor und nur ein geringer Teil (2 – 4 % an cTnI und 6 – 8 % an cTnT) liegt frei gelöst im Zytosol vor (KATUS et al., 1991; ADAMS et al., 1994). Bei einer akuten Beschädigung der kardialen Myozyten und damit der Zellmembran wird kardiales Troponin freigesetzt und gelangt in den Blutkreislauf (KOSTIN et al., 2003). Initial kommt es durch die Ausschüttung von freiem Troponin aus dem Zytosol zu einem schnellen Konzentrationsanstieg im Blut, während die Ausschüttung des strukturell gebundenen Troponins etwas länger dauert. Daraus resultiert ein konstant aufrecht zu haltendes Level an Troponin im

Blut (KATUS et al., 1991; ADAMS et al., 1994; JAFFE et al., 1996). Im Blut hat Troponin eine Halbwertszeit von ungefähr 2 Stunden (KATUS et al., 1989). Der genaue Eliminationsmechanismus von Troponin ist noch nicht vollständig geklärt, eine Beteiligung des Retikuloendothelialen Systems ist jedoch wahrscheinlich (FREDA et al., 2002). Beim Menschen steigen die Blutkonzentrationen von cTn nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) innerhalb der ersten 4-12 Stunden an, erreichen einen Höchstwert nach 12-48 Stunden und können für 7-10 Tage (cTnI) bzw. 10-14 Tage (cTnT) erhöht bleiben (CUMMINS & CUMMINS, 1987; GOLDMANN et al., 2001; BABUIN & JAFFE, 2005). Bei Hunden mit experimentell induziertem AMI wurden ähnliche Zahlen gefunden, mit einem Anstieg von cTnI binnen 4-6 Stunden und erreichten Höchstwerten bereits nach 10-16 Stunden (CUMMINS & CUMMINS, 1987).

2.4. cTnI in der Human- und Veterinärmedizin

Kardiales Troponin I (cTnI) ist nur in Herzmuskelzellen zu finden und wird bei Myokardschäden bzw. Schäden an den Zellmembranen der kardialen Myozyten freigesetzt. Es gelangt somit in die Blutzirkulation des Körpers und wird dort messbar. Die Menge an freigesetztem cTnI ist proportional dem Grad der Erkrankung bzw. der myokardialen Zellschädigung (OYAMA & SISSON, 2004). Kardiales Troponin I besitzt neben einer hohen Gewebsspezifität, eine hohe diagnostische Sensitivität, niedrige basale Blutkonzentrationen sowie eine schnelle Freisetzung und Persistenz in der Blutzirkulation und stellen aufgrund dessen zuverlässige Biomarker für die Erkennung von myokardialen Zellschädigungen und Nekrosen dar (O'BRIEN et al., 2006; WELLS & SLEEPER, 2008; SILVESTRINI et al., 2012). Histopathologische Myokardveränderungen korrelieren mit der cTnI Serumkonzentration (O'BRIEN et al., 2006). Erhöhte cTnI-Konzentrationen gehen mit einer erhöhten Sterberate in humanmedizinischen Kliniken einher (PEACOCK et al., 2008). Auch in der Veterinärmedizin konnte ein Zusammenhang von erhöhtem cTn und einer verkürzten Überlebenszeit gefunden werden (SCHOBER et al., 2002; LANGHORN et al., 2013a). Hunde mit Myokarderkrankung zeigen mediane Überlebenszeiten von 357 Tagen bei einer cTnI Konzentration < 0,2 ng/ml, bei Konzentrationen > 0,2 ng/ml beträgt die mediane Überlebenszeit hingegen nur 112 Tage (OYAMA & SISSON, 2004).

In der Humanmedizin wird die Analyse von cTn vor allem in der nichtinvasiven

Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms (ACS) eingesetzt (LAMB et al., 2004). Weitere Einsatzgebiete sind der Nachweis einer chronischen oder beginnenden dilatativen Kardiomyopathie (DCM), einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM), sowie eines myokardialen Traumas oder einer systemischen Hypertonie (PROSEK & ETTINGER, 2010). Die cTn Analyse weist als kardialer Biomarker neben der Erstellung eines Elektrokardiogramms (EKG) eine sehr gute Aussagekraft auf und gewinnt zunehmend an prognostischer Wichtigkeit (BABUIN & JAFFE, 2005; KLOUCHE et al., 2014; SETHI et al., 2014).

Auch in der Veterinärmedizin hat die Messung von cTn bereits eine wichtige Stellung eingenommen. Bei zahlreichen kardiologischen Erkrankungen bei Hunden und Katzen wird die cTnI Analyse bereits routinemäßig eingesetzt (OYAMA & SISSON, 2004; FONFARA et al., 2010; GUGLIELMINI et al., 2010; WESS et al., 2010; HEZZELL et al., 2012).

Neben der cTnI-Messung bei primär kardiologischen Erkrankungen, gibt es auch zunehmend mehr veterinärmedizinische Studien, die sich mit nicht kardialen Erkrankungen beschäftigen und anhand von cTnI-Messungen eine mögliche kardiale Beteiligung evaluieren (SCHOBER et al., 2002; DINIZ et al., 2008; SILVESTRI et al., 2012; LANGHORN et al., 2013a; LANGHORN et al., 2013b).

Tabelle 5: Kardiale und extrakardiale Ursachen für erhöhtes kardiales Troponin (cTn) bei Hunden

Kardiale Ursachen	↑cTn
	Dilatative Kardiomyopathie
	Hypertrophe Kardiomyopathie
	Myokardinfarkt
	Myokardtrauma
	Myokarditis
	Intoxikation
	Perikarderkrankungen
Extrakardiale Ursachen	Hunde mit schweren systemischen Erkrankungen
	Sepsis
	Infektiöse Erkrankungen (Ehrlichiose, Babesiose, Leishmaniose, Parvovirose, Leptospirose, Trypanosoma cruzi)
	Magendilatation-Volvulus-Syndrom
	Pyometra
	Niereninsuffizienz
	Hypertension
	Anthrazykline
	Vergiftungen (Schlangenbiss)
	Extreme körperliche Anstrengung
	Alter
	Hitzschlag
	Neoplasien
	Steroidresponsive Meningitis-Arteritis
	Pulmonale Hypertension

2.4.1. Kardiales Troponin (cTn) bei infektiösen Erkrankungen

Verschiedene Studien beschäftigen sich mit den Auswirkungen von infektiösen Erkrankungen auf das Herz. SILVESTRINI und Mitarbeiter untersuchten in einer retrospektiven Studie von 2012 das Auftreten von Myokardschäden bei Hunden mit Leishmaniose anhand von cTnI-Messungen im Blut. In die Studie wurden 40 Hunde mit Leishmaniose und 11 gesunde Kontrollhunde eingeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass Hunde mit Leishmaniose signifikant höhere mediane cTnI-Konzentrationen hatten als die Kontrollhunde und 16 (40%) der Leishmaniose-infizierten Hunde erhöhte cTnI-Konzentrationen im Blut aufwiesen. Es zeigten sich außerdem mittelgradige Korrelationen zwischen Proteinurie und cTnI-Erhöhung und zwischen Hypoalbuminämie und cTnI-Erhöhung (SILVESTRINI et al., 2012).

Ebenso wurde das Auftreten von Myokardschäden bei Hunden mit Ehrlichiose (DINIZ et al., 2008) und Babesiose beschrieben und mit dem Auftreten von SIRS in Verbindung gebracht (LOBETTI et al., 2002; LOBETTI, 2005; LOBETTI et al., 2012). Zwei von 3 Hunden die an einer Babesieninfektion verstarben, hatten sowohl histologisch nachweisbare myokardiale Läsionen (Perikarderguss, epi- und endokardiale Blutungen, entzündliche Zellinfiltrate) als auch geringgradig erhöhte cTnI-Konzentrationen im Blut (0,06-0,08 ng/ml) (LOBETTI et al., 2002).

Brasilianische Hunde mit einer akuten Ehrlichiose-Infektion wiesen erhöhte cTnI-Konzentrationen (0,04-9,12 ng/dl) im Serum auf und zeigten zudem Myokardschäden. Außerdem konnte ein erhöhtes Risiko für Myokardschäden bei Hunden mit klinischen Anzeichen für SIRS festgestellt werden. Kardiomyozyten werden von Ehrlichia canis nicht direkt befallen, das heißt der Mechanismus von Zellschädigung und Troponinfreisetzung ist bis jetzt nicht geklärt (DINIZ et al., 2008).

Es konnten bis jetzt keine Unterschiede in den Serum cTnI-Konzentrationen bei Hunden mit myelosuppressiver und nicht-myelosuppressiver Form der caninen monozytären Ehrlichiose gefunden werden (KOUTINAS et al., 2012).

Hunde mit einer Parvovirose-Infektion können erhöhte cTnI-Werte im Blut aufweisen, die zum einen auf Myokardschäden hindeuten und auch mit einer erhöhten Todesrate dieser Hunde in Verbindung gebracht werden können

(KOCATURK et al., 2012).

Auch eine Infektion mit *Trypanosoma cruzi* (Chagas-Krankheit) (BARR et al., 2005) oder *Leptospira* (MASTRORILLI et al., 2007) wurden in Verbindung mit erhöhten cTnI-Konzentrationen im Blut beschrieben und mit einer gesteigerten Mortalität in Verbindung gebracht (MASTRORILLI et al., 2007).

2.4.2. Kardiales Troponin (cTn) bei entzündlichen Geschehen

Myokardschäden können sich im Rahmen einer Sepsis entwickeln und sind in der Humanmedizin auch anhand von cTn-Erhöhungen bereits beschrieben (FERNANDES et al., 1999; VER ELST et al., 2000; LANDESBURG et al., 2014; WILHELM et al., 2014).

In der Veterinärmedizin gibt es bisher wenige Informationen über erhöhte cTn-Serumkonzentrationen von Patienten mit Sepsis.

Eine prospektive Studie aus 2013 befasste sich erstmals mit Myokardschädigungen bei kritisch kranken Hunden mit systemischer Entzündung. Anhand von 42 Hunden ohne eine primär kardiologische Grunderkrankung konnte ein Zusammenhang von erhöhtem cTnI im Serum und vorzeitigem Versterben dieser Hunde aufgezeigt werden. 40 der 42 in die Studie eingeschlossenen Hunde wiesen erhöhte cTnI-Konzentrationen auf und nicht Überlebende Hunde (0,24-85,17 ng/ml) wiesen signifikant höhere cTnI-Konzentrationen auf als Überlebende Hunde (0,004-141,5 ng/ml). Es zeigte sich eine gute prognostische Aussagekraft für bei Ankunft gemessenes cTnI. Eine kombinierte Anwendung von cTnI-Analyse und Erhebung des APPLE score reduzierte die Anzahl an falsch positiv zugeordneten Hunden in dieser Studie und schien die prognostische Spezifität zu verbessern. Kardiales Troponin I stellte hierbei den deutlich besseren prognostischen Wert für ein kurzfristiges Sterben dar als cTnT (LANGHORN et al., 2013a). Im Gegensatz dazu stellte sich als bester prognostischer Langzeitwert über ein Jahr ein bei Ankunft gemessenes cTnT und ein cTnI zum Zeitpunkt der Maximalkonzentration dar (LANGHORN et al., 2014).

Bei Hunden nach Schlangenbissen konnten ebenfalls erhöhte cTnI-Konzentrationen im Blut und Hinweise auf eine systemische Entzündung

gefunden werden. Achtundfünfzig Prozent der Hunde mit einer Vergiftung von *V. berus*, 80 % mit einer Vergiftung von *B. arietans* und 67 % der von *N. annulifera* vergifteten Hunde wiesen erhöhte cTnI-Konzentrationen auf und liefern damit Hinweise auf eine Myokardschädigung. Bei einer Vergiftung mit *V. berus* korrelierte der Grad der Myokardschädigung mit dem Grad der systemischen Entzündung. Dass nur bei einem Schlangengift eine Korrelation zu finden war, kann zum einen in der unterschiedlichen Giftzusammensetzung der Schlangenarten liegen oder auch an den Unterschieden der durch die Gifte induzierten Zytokine (LANGHORN et al., 2013b). Bei Hunden mit einer Vergiftung durch *V. palaestinae* zeigten 25 % erhöhte cTnT- und 65 % erhöhte cTnI-Konzentrationen zusammen mit einem höheren Risiko für kardiale Arrhythmien, einer gesteigerten Herzfrequenz in den ersten 24 Stunden und mit einem längeren Klinikaufenthalt bei erhöhtem cTnT (SEGEV et al., 2008).

Hunde mit Pyometra können ebenfalls sowohl prä- als auch postoperativ erhöhte cTnI-Konzentrationen aufweisen. In einer Studie mit 46 Hündinnen wiesen 28 % der Hündinnen vor einer Ovariohysterektomie erhöhte cTnI-Konzentrationen (0,3-13,2 µg/l) im Blut auf, 39 % zeigten postoperativ erhöhte cTnI-Konzentrationen (0,3 - 6,4 µg/l) (PELANDER et al., 2008). In einer vorausgegangenen Studie wurden 58 Hündinnen mit Pyometra präoperativ auf cTnI-Erhöhungen im Blut untersucht. Hier konnten bei 12 % der Hündinnen erhöhte cTnI-Konzentrationen (0,3 - 0,9 µg/l) und eine damit verbundene Tendenz zu einer gesteigerten Mortalität festgestellt werden. Der genaue Mechanismus für die cTnI-Freisetzung bei Hunden mit Pyometra ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt (HAGMAN et al., 2007).

Septische Hunde wiesen in einer Studie von SCHOBER und Mitarbeitern zum Teil massiv erhöhte cTnI- bzw. cTnT-Konzentrationen im Serum auf, die bei einer Konzentration > 40 ng/ml mit einem letalen Ausgang in Verbindung gebracht werden konnten (SCHOBER et al., 2002b).

Bei septischen Fohlen konnten signifikant erhöhte cTn-Konzentrationen bei erkrankten Tieren im Vergleich mit gesunden festgestellt werden, es ergab sich jedoch kein Unterschied zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden Tieren (SLACK et al., 2005).

2.4.3. Kardiales Troponin (cTn) bei Nierenerkrankungen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung oftmals ein sekundäres Herzversagen das auch als renokardiales Syndrom bezeichnet wird. Dies stellt eine häufige Todesursache bei diesen Patienten dar (FREDA et al., 2002; RONCO & DI LULLO, 2014). Achtundsiebzig bzw. 66 % der Hunde mit einer diagnostizierten akuten oder chronischen Nierenerkrankung wiesen im Gegensatz zu gesunden Kontrollhunden erhöhte cTnI-Konzentrationen im Blut auf (PORCIELLO et al., 2008; SHARKEY et al., 2009). Eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Azotämie und der Höhe der cTnI-Konzentrationen im Blut konnte nicht festgestellt werden. Auch ein Unterschied der cTnI-Konzentrationen von hypertensiven zu normotensiven Patienten konnte nicht detektiert werden (PORCIELLO et al., 2008).

Trotz vieler Erklärungsansätze ist der wirkliche Grund für diese erhöhten Troponin-Werte noch nicht vollständig geklärt und somit noch immer ein wichtiger Teil der aktuellen Forschung. Sowohl urämische Myokarditis oder Perikarditis, ventrikuläre Hypertrophie oder verminderte renale Clearance und damit sekundäre Erhöhung von cTnI im Blut werden als Ursachen diskutiert (JEREMIAS & GIBSON, 2005). Jedoch scheint eine sekundäre Erhöhung aufgrund verminderter renaler Clearance derzeit eher unwahrscheinlich, bedingt durch die Molekülgröße von cTnT (37.000 Da) und cTnI (24.000 Da). Möglich ist jedoch das kleine immunreaktive Troponin-Fragmente über die Niere abgebaut werden, dies muss jedoch erst weiterführend geklärt werden (FREDA et al., 2002).

Auch in der Humanmedizin finden sich bei kritisch kranken Patienten, bei Patienten mit end-stage Nierenerkrankungen und bei Hämodialysepatienten ähnliche Angaben (DE ZOYSA, 2004; ROONGSRITONG et al., 2004; MAHAJAN et al., 2006; PORCIELLO et al., 2008).

2.4.4. Kardiales Troponin (cTn) bei Magendilatation-Volvulus-Syndrom (MDV)

Kardiovaskuläre Komplikationen treten bei Hunden mit MDV häufig auf. Aufgrund der Torsion und der daraus resultierenden Dilatation des Magens kommt es zu einer Behinderung aller zu- und abführenden Gefäße und Nerven, was zu einer Hypoxie der betroffenen Organe und folglich zu einem Schock führt. Auch nach erfolgter Operation und Retorsion des Magens kann es zu kardiovaskulären Komplikationen kommen. Aufgrund eines Reperfusionssyndroms können in schlecht durchblutetem Gewebe angestaute Stoffwechselprodukte wieder in den Kreislauf gelangen und somit eine sekundäre Myokardschädigung bedingen. Postoperativ auftretende Arrhythmien sind häufig zu beobachten. Es kann zu Myokarddegeneration als auch zu Nekrosen kommen (SCHOBER et al., 2002; TOBIAS, 2012).

In einer Studie von SCHOBER und Mitarbeitern wurden 85 Hunde mit MDV anhand von cTnI- und cTnT-Messungen auf myokardiale Schäden untersucht. 87 % der untersuchten Hunde wiesen erhöhte cTnI- und 51 % der Hunde erhöhte cTnT-Konzentrationen im Blut auf. Zusätzlich konnte bei allen Hunden die nicht Überlebten (19 %) erhöhte cTnI-Werte festgestellt werden. Die höchsten cTnI-Konzentrationen konnten 48 - 72 Stunden nach erfolgter chirurgischer Versorgung gemessen werden und passend dazu auch 24 - 72 Stunden postoperativ am häufigsten maligne ventrikuläre Arrhythmien erfasst werden. Je schwerer die elektrokardiographischen Veränderungen ausfielen, desto höher zeigten sich auch die cTnI-Konzentrationen. Ebenso bestand eine signifikante Korrelation zwischen cTn-Konzentration und histopathologischen Befunden sowie der Prognose (SCHOBER et al., 2002).

Eine Studie von BURGNER und Mitarbeitern gelangte zu ähnlichen Ergebnissen. Hier zeigten 93 % der Hunde mit MDV erhöhte cTnI-Konzentrationen, jedoch nur 57 % erhöhte cTnT-Konzentrationen. Ebenfalls konnte bei allen euthanasierten Hunden (21 %) erhöhte cTnI-Konzentrationen gemessen werden. In dieser Studie konnte ein hochsignifikanter Anstieg an cTnI und cTnT 24 - 48 Stunden nach der Operation detektiert werden, was auf Myokardschäden sekundär zu Ischämie und einem Reperfusionssyndrom hindeutet (BURGNER et al., 2006).

2.4.5. Kardiales Troponin (cTn) bei Chemotherapie

Es gibt noch eine Reihe weiterer Erkrankungen bei denen anhand von Troponin-Messungen die Auswirkungen auf das Herz untersucht wurden. So beschreibt eine retrospektive Studie das Auftreten von sekundären Kardiomyopathien bei Hunden nach einer erfolgten Chemotherapie mit dem Anthrazyklin Doxorubicin (SELTING et al., 2004). Anthrazykline wirken kardiotoxisch und schädigen direkt die Kardiomyozyten, was bei Menschen zu einer Progression des linken Ventrikels und Schädigung des Myokards führen kann (SANDRI et al., 2003; CARDINALE et al., 2004). Die entstandene Kardiomyopathie wird als schwerwiegend und irreversibel beschrieben. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass 73 % der Hunde mit Lymphom oder Osteosarkom erhöhte cTnI-Werte während der Chemotherapie mit Doxorubicin aufwiesen. Anhand der cTnI-Konzentrationen konnte allerdings keine Aussage über die Entwicklung einer Doxorubicin induzierten Kardiomyopathie getroffen werden (SELTING et al., 2004).

2.4.6. Weitere Ursachen für Troponin Erhöhungen

Extreme körperliche Anstrengung kann auch zu einem Anstieg der cTnI-Konzentration im Blut führen. So konnten bei Schlittenhunden während eines fünftägigen über 160 Kilometer (km) dauernden Langstreckenrennens nach jedem Renntag signifikant höhere cTnI-Werte im Serum festgestellt werden als vor Beginn des Rennens (MCKENZIE et al., 2007), während bei zweitägigen Kurzstreckenrennen über jeweils 25,75 km nur geringe Konzentrationsanstiege gemessen werden konnten (WAKSHLAG et al., 2010). Auch bei Pferden wurden nach Distanzritten erhöhte cTnI Werte gemessen (HOLBROOK et al., 2006). Zudem wiesen gesunde pensionierte Renn-Greyhounds im Vergleich mit anderen Hunderassen höhere cTnI-Konzentrationen auf (LAVECCHIO et al., 2009). In der Humanmedizin finden sich ähnliche Angaben bei Menschen nach Ausübung von Marathon, Triathlon oder Ironman (RIFAI et al., 1999; CHEN et al., 2000; NEUMAYR et al., 2001).

Mehre Studien beschreiben zudem einen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung an cTn im Blut und dem Alter als Einflussfaktor. Demnach weisen

gesunde ältere Hunde potentiell höhere cTn-Konzentrationen auf, jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse in den einzelnen Studien untereinander und sind meistens nur erwähnte Nebenfunde (OYAMA & SISSON, 2004; O'BRIEN et al., 2006; SERRA et al., 2010; WESS et al., 2010).

Des Weiteren konnten bei Hitzschlag (cTnI-Konzentration 180 ng/ml) (MELLOR et al., 2006), intrakraniell Meniöiom (KENT et al., 2010), prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertension (PH) (GUGLIELMINI et al., 2010) und Steroid-responsiver Meningitis-Arteritis (SNYDER et al., 2010) zum Teil massiv erhöhte cTnI-Konzentrationen nachgewiesen werden.

3. Messverfahren Troponin (Tn)

Die ständige Weiterentwicklung von schnelleren und genaueren Testverfahren für die Messung von Troponin und damit der Früherkennung von Myokardschäden wird in der modernen Intensiv- und Notfallmedizin immer wichtiger.

3.1. Hochsensitiver Troponin-I-Test

Mit der Entwicklung einer neuen Immunoassay-Generation, den hochsensitiven (hs) cTnI-Tests (cTn Tests mit längeren Inkubationszeiten und weiterentwickelten Signalamplifikationstechniken) (TATE, 2008) kann eine bis jetzt unvergleichbare Präzision erreicht werden. Als einheitlicher Cut-off-Wert für die Diagnose eines Myokardinfarkts gilt die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation (ALPERT et al., 2000; THYGESEN et al., 2012).

Die hs cTnI-Tests (z.B. TnI-Ultra Immunoassay von Siemens Healthcare) sind im Gegensatz zu konventionellen Tests in der Lage bis zu zehnfach niedrigere cTn-Konzentrationen (unterhalb der 99. Perzentile) zu messen (TATE, 2008; MOHAMMED & JANUZZI, 2010). Die Mitte der neunziger Jahre benutzten cTn-Tests hingegen wiesen nur eine untere Nachweisgrenze von 0,5 ng/ml auf (MAHAJAN & JAROLIM, 2011). Das ermöglicht nun auch den Nachweis von geringgradigen strukturellen Myokardschäden (TATE, 2008) und sogar klinisch gesunden Individuen (APPLE, 2009), was jedoch die Interpretation von geringen cTn-Erhöhungen zusätzlich verkompliziert (GIANNITSIS et al., 2010).

Ein Troponin-I-Ultra-Test für Hunde (ADVIA Centaur® TnI-Ultra-Assay, Referenzbereich der 99. Perzentile $\leq 0,04$ ng/ml) wurde von der Firma Siemens Healthcare entwickelt und in Studien validiert (APPLE et al., 2008a; SERRA et al., 2010).

APPLE und Mitarbeiter evaluierten die diagnostische Präzision des ADVIA Centaur® TnI-Ultra-Assay bei Verdacht eines Myokardinfarkts (MI). Bei 381 Patienten mit ACS wurde sowohl bei Ankunft als auch 6 - 24 Stunden danach (Follow-up Wert) die cTnI-Konzentration gemessen und ergab Sensitivitäten von 74 % - 94 % für den Nachweis eines MI (APPLE et al., 2008b). Das zeigt im Vergleich mit konventionellen Tests (Sensitivität $< 60\%$) (TUCKER et al., 1997; ZIMMERMAN et al., 1999; NEWBY et al., 2001) einen deutlichen Fortschritt.

Mit der verbesserten Sensitivität ist jedoch gleichzeitig ein Spezifitätsdefizit (84 % bei Ankunft, 81 % bei Follow-up Wert) (APPLE et al., 2008b) im Vergleich mit früheren Studien (>90%) (ZIMMERMAN et al., 1999) zu vermerken. Der Spezifitätsverlust zeigt deutlich, dass durch die Anwendung des neuen hs cTnI-Tests zunehmend mehr Patienten mit extrakardial bedingten cTnI-Erhöhungen detektiert werden können (APPLE et al., 2008b; KELLER et al., 2009; REICHLIN et al., 2009).

SERRA und Mitarbeiter evaluierten an 6 verschiedenen Spezies (Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Ratten, Hasen) die Anwendung des ADVIA Centaur® TnI-Ultra-Assay. Der Test war in der Lage erhöhte cTnI-Konzentrationen in allen 6 Spezies nachzuweisen mit einer verbesserten Sensitivität im Vergleich mit Tests der 1. Generation (O'BRIEN et al., 2006) und zeigte vor allem bei niedrigen cTnI-Konzentrationen eine höhere Präzision (SERRA et al., 2010).

III. PUBLIKATION

Journal of Veterinary Internal Medicine

Open Access

*J Vet Intern Med* 2015;29:164–170

Serum Cardiac Troponin I Concentrations in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome

L. Hamacher, R. Dörfelt, M. Müller, and G. Wess

Background: Myocardial injury can be detected by cardiac troponin I (cTnI) concentration, which appears to be a predictor of short-term death in critically ill patients. It is unknown if the best prognostic indicator of short-term survival is cTnI measurement at admission or at later time points.

Hypothesis/Objectives: Measuring cTnI with a high-sensitivity (HS) test at different time points after admission may be a better short-term prognostic indicator than a single cTnI measurement at admission in dogs with systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Animals: Prospective, observational clinical study of 60 dogs with SIRS.

Methods: Cardiac troponin I concentration was measured in 133 serum samples, collected at days 1, 2, 3, and 5. Additionally, the acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) fast score was evaluated at admission. Prognostic capabilities of cTnI measurement and APPLE fast score for 28-day mortality were assessed by receiver operating characteristic curve analysis.

Results: Forty-one dogs with SIRS that survived 28 days had significantly lower serum cTnI concentrations at admission (median, 0.09 ng/mL; $P = .004$) and at the peak time point (median, 0.23 ng/mL; $P = .01$) compared to 19 nonsurvivors (median at admission, 0.63 ng/mL; median at peak, 1.22 ng/mL). Area under the curve to predict survival, using cTnI was similar at admission (0.732) and at peak (0.708), and was 0.754 for the APPLE fast score.

Conclusions and Clinical Importance: Increased cTnI concentration in dogs with SIRS is associated with poor outcome. Daily follow-up measurement of cTnI concentration provides no additional prognostic information for short-term mortality.

Key words: Biomarker; Canine; Myocardial injury; Outcome; Prognostic factor; Systemic inflammatory response syndrome.

Myocardial injury has been reported to occur in critically ill humans and animals.^{1–7} Several non-cardiac diseases can lead to secondary myocardial injury, which accentuates the importance of monitoring cardiac function. Myocardial injury can be detected by measuring cardiac troponin I (cTnI) or cardiac troponin T (cTnT) concentrations, and has been reported in dogs with gastric dilatation volvulus (GDV),^{4,6} ehrlichiosis,^{8,9} babesiosis,^{10–12} leishmaniasis,¹³ pyometra,^{14,15} snake envenomation,¹⁶ kidney diseases,^{17,18} noncardiac causes of respiratory distress,¹⁹ and canine parvovirus.²⁰

Troponins are physiologic regulatory proteins and part of the contractile apparatus of skeletal and cardiac muscle tissue. They are essential for the calcium-mediated regulation of muscle contraction. The troponin complex consists of 3 different proteins (troponin I, T, and C).²¹ Each troponin protein has specific functions that are essential for muscle contraction.²² Troponin I has 3 isoforms; 2 are present in skeletal muscle. cTnI has a molecular weight of 24,000 Da and is present only in cardiac muscle.^{2,23,24} The majority of cTnI is structurally bound to the contractile apparatus. Approximately, 2–4% of cTnI remains free in the cytosol.^{25,26}

Abbreviations:

ACS	acute coronary syndrome
APPLE	acute patient physiologic and laboratory evaluation
AUC	area under the curve
cTnI	cardiac troponin I
cTnT	cardiac troponin T
ECG	electrocardiogram
GDV	gastric dilatation volvulus
HS	high-sensitivity
ICU	intensive care unit
ROC	receiver operating characteristic
SIRS	systemic inflammatory response syndrome

During myocardial injury, loss of membrane integrity because of destruction of cardiac myocytes causes release of cTnI into the circulation.²⁷ An increase in serum cTnI concentration is indicative of cardiac myocyte injury.^{7,28}

Increased plasma cTnI concentrations have been described in dogs with cardiac diseases such as cardiomyopathy, mitral valve disease or subvalvular aortic stenosis.²⁹ In clinically normal Doberman Pinschers, increased cTnI concentrations indicate myocardial injury during early phases of the disease when no echocardiography and Holter-ECG abnormalities are present.³⁰

The optimal time point of cTnI measurement to detect myocardial injury still is a matter of debate. In humans, cTnI is detectable in blood 3–12 hours after cardiac injury. Concentrations begin to increase and peak at 12–48 hours and then decrease after 5–10 days.³¹ A canine model of acute myocardial infarction showed similar release times, but the peak occurred earlier (range, 10–16 hours).³² A study of dogs with GDV identified peak serum cTnI concentrations

From the Department of Clinical Veterinary Medicine, Clinic of Small Animal Medicine, LMU University Munich, Munich, Germany (Hamacher, Dörfelt, Müller, Wess).

Corresponding author: G. Wess, Department of Clinical Veterinary Medicine, Clinic of Small Animal Medicine, LMU University Munich, Veterinaerstr 13, 80539 Munich, Germany; e-mail: mailto:g.wess@lmu.de g.wess@lmu.de.

Submitted May 8, 2014; Revised August 22, 2014; Accepted September 2, 2014.

Copyright © 2015 by the American College of Veterinary Internal Medicine

10.1111/jvim.12474

between 48 and 72 hours, after surgery. Some of the dogs had progressive increases in serum cTnI concentrations and at each measurement time cTnI concentrations were significantly higher in dogs that died than in dogs that survived, suggesting that progressively increasing serum cardiac troponin concentrations may have prognostic value.⁶

Development of secondary myocardial injury in critically ill patients is associated with poor outcome in humans and animals.^{1,4-6,33,34} To determine prognosis in affected patients, myocardial injury must be detected as soon as possible. Therefore, an early and sensitive test for use in dogs with severe systemic diseases is warranted.

The SIRS classification was introduced to describe the clinical response to systemic inflammation and has been applied to patients with inflammatory disease.³⁵⁻³⁷ The SIRS classification is based on basic clinical and laboratory parameters. A recent study found a significant relationship between cTnI and short-term outcome in critically ill dogs with systemic inflammation. cTnI contributed significantly to the prognostic power of another scoring system for dogs with severe systemic diseases, the physiologic and laboratory evaluation (APPLE) full score in those patients.³⁸ Using immunoassays with high sensitivity for cTnI improved the sensitivity for detection of myocardial injury as compared to older generation cTnI assays.^{7,39-41}

The aim of this prospective observational clinical study was to determine if measurement of cTnI using a high-sensitivity (HS) test at different time points after admission is a better short-term prognostic indicator than a one-time cTnI measurement at admission in dogs with SIRS.

Material and Methods

The study was approved by the institutional animal use and care committee of the veterinary faculty of the LMU University, Munich, Germany.

Animals and Selection Criteria

The study was performed as a prospective cohort study with 28 days of follow-up. Dogs presented to the medical Emergency and Critical Care Service with SIRS, and that required Intensive Care Unit (ICU) hospitalization afterward, were prospectively included in this observational clinical study. The diagnosis of SIRS was based upon fulfillment of ≥ 2 of the established SIRS criteria as described in a previous publication.³⁶

- 1 Hypo- or hyper-thermia ($< 37.8^{\circ}\text{C}$ or $> 39.7^{\circ}\text{C}$)
- 2 Tachycardia (> 160 heart rate/min)
- 3 Tachypnea (> 40 breaths/min)
- 4 PCO_2 (≤ 32 mmHg)
- 5 Leukopenia or leukocytosis ($< 4.0 \times 10^9/\text{L}$ or $> 12.0 \times 10^9/\text{L}$)
- 6 Immature (band) neutrophils $> 10\%$

Dogs were excluded if they had a relevant cardiac disease that could increase serum troponin concentration or if their cardiac

status was unclear. An echocardiographic examination was performed and a 3-minute electrocardiogram (ECG) was recorded and analyzed by a board-certified cardiologist or cardiology resident. Dogs, in which evidence of structural primary heart disease (symptomatic or asymptomatic) was identified, were excluded. Likewise, dogs recently treated with a known cardiotoxic drug (eg, doxorubicin) were excluded. Additionally, 10 healthy control dogs were included in the study. Health status was validated by physical examination, CBC, clinical biochemistry, a 3-minute ECG, and echocardiography. Clinical outcome was defined as survival or death 28 days postadmission and was determined by follow-up visits or telephone contact with the owner.

Data Collection and Analysis

Data collection included a history of underlying diseases and duration of clinical signs before admission based upon owner information, duration of hospitalization in the ICU and 28-day outcome, as well as physical examination findings at admission and at all time points used for statistical analysis. Additionally, an APPLE fast score (based on lactate, albumin, platelets, glucose and mentation) of each dog with SIRS was determined at admission.⁴²

Blood samples for cTnI measurement were collected in serum tubes at admission (day 1) and days 2, 3, and 5 until death or discharge from the ICU. Samples were centrifuged for 5 minutes at $4,000 \times g$ after being allowed to clot for 30 minutes. Serum was separated and stored in Eppendorf tubes at -80°C until being shipped on dry ice for analysis at an external commercial laboratory using a HS chemiluminescence immunoassay.⁴

Statistical Analysis

Data were analyzed using commercial statistical software.^b Testing for normality was performed by the D'Agostino & Pearson omnibus normality test. Normally distributed data are reported as mean \pm SD. These data for age, weight, and APPLE fast score were compared by an unpaired *t*-test. Nonparametric, not normally distributed data, are reported as median and range. For analysis of variance of cTnI concentrations, the Mann-Whitney *U*-test was applied for comparison of 2 groups and the Kruskal-Wallis test for comparison of multiple groups. The prognostic value of cTnI and the APPLE fast score for 28-day mortality was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Area under the curve (AUC) was compared using the method of DeLong et al.⁴³ Statistical significance was defined as $P < .05$.

Results

Study Population Characteristics

Sixty dogs (20 male; 6 male castrated; 10 female; 24 female spayed) with mean age of 82.1 ± 58.5 months and mean weight of 22.2 ± 14 kg and SIRS were included in the study. The most common breeds were mixed breed ($n = 14$), Doberman Pinscher (4), Golden Retriever (3), Dachshund (3), Yorkshire Terrier (3), and Australian Shepherd (3). Other breeds were represented with fewer than 3 dogs.

The control group consisted of 10 healthy dogs (1 male, 4 male castrated, 1 female, 4 female spayed), consisting of 7 mixed breed dogs, 2 Golden Retrievers,

1 Boxer and 1 Labrador Retriever with a mean age of 75 ± 43.8 months and a mean weight of 24.6 ± 7.3 kg. Age ($P = .633$) and weight ($P = .72$) of the control group were not significantly different from those of the SIRS group.

Median duration of clinical signs before admission as noted by the owners was 1 day (range, 0–202 days). Median time of hospitalization in the ICU was 3 days (range, 0–12 days). Forty-one dogs survived, 17 were euthanized, 1 died and 1 was euthanized because of recurrence of underlying disease within 28 days after presentation.

Cardiac troponin I concentration was measured in 133 serum samples. At the time of blood collection at admission, the dogs mean heart rate was 139.9 ± 32.3 beats per minute, median respiratory rate was 44 breath per minute (range, 12–120 breath per minute), and median body temperature was 39.1°C (range, 33.4 – 42.4°C). Values below the reference ranges of the SIRS criteria are possible because only 2 of the SIRS criteria had to be fulfilled for inclusion.

Troponin Concentration

Median cTnI concentration of dogs with SIRS at admission was 0.16 ng/mL (range, 0.01–50 ng/mL). In 35 of the 60 dogs with SIRS, including 15 nonsurvivors admission, cTnI concentrations were above the reference range of healthy control dogs (Table 1).

Nonsurvivors had significantly higher cTnI concentrations at admission compared to survivors ($P = .004$; Mann-Whitney *U*-test; Fig 1) and control dogs ($P = .003$; Mann-Whitney *U*-test; Table 1). Survivors had significantly higher cTnI concentrations than did control dogs ($P = .02$; Mann-Whitney *U*-test).

Troponin concentrations were evaluated at day 2 in 39, at day 3 in 24, and at day 5 in 8 dogs (Table 1). There was no significant difference in the cTnI concentrations among the different days of hospitalization ($P = .197$; Kruskal-Wallis test).

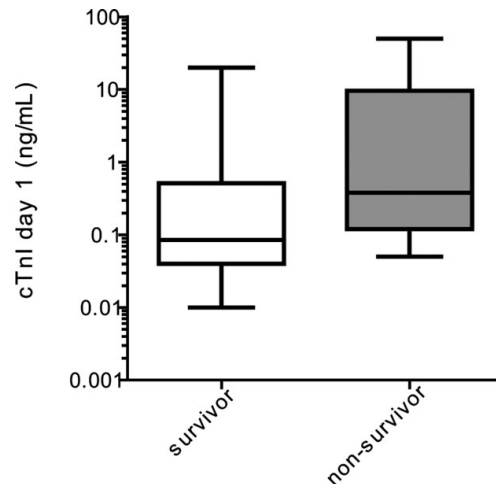


Fig 1. Serum cardiac troponin I (cTnI) concentrations (ng/mL) in survivors and nonsurvivors (60 dogs) at admission. Medians of cTnI concentrations are shown as horizontal lines.

There was no significant difference between the serum cTnI concentration of 28-day survivors and nonsurvivors at days 2 ($P = .526$) and 3 ($P = .465$). Day 5 was not analyzed due to the low number of dogs (Table 1).

Serum cTnI concentrations from day 1 to 2 increased in 23 dogs (18 survivors and 5 nonsurvivors), decreased in 15 dogs (11 survivors, 4 nonsurvivors) and were unchanged in 1 dog from admission to day 2 with no significant difference between survivors and nonsurvivors ($P = .714$; Mann-Whitney *U*-test).

Cardiac troponin I concentrations from day 1 to 3 increased in 11 dogs (7 survivors, 4 nonsurvivors), decreased in 12 (9 survivors, 3 nonsurvivors) and were unchanged in 1 dog with no significant difference

Table 1. Serum cardiac troponin I (cTnI) concentrations (ng/mL) over time in survivors, nonsurvivors, whole study population, and control dogs.

	cTnI day 1 (ng/mL)	cTnI day 2 (ng/mL)	cTnI day 3 (ng/mL)	cTnI day 5 (ng/mL)	cTnI Peak (ng/mL)	cTnI Controls (ng/mL)
All						
N	60	39	24	8	60	10
Median	0.16	0.23	0.22	0.06	0.34	0.03
Range	0.01–50	0.1–50	0.01–17.3	0.03–10.7	0.01–50	0.01–0.09
Survivor						
N	41	30	17	7	41	
Median	0.09	0.23	0.21	0.06	0.23	
Range	0.01–20.04	0.01–50	0.01–4.86	0.03–0.12	0.01–50	
Nonsurvivor						
N	19	9	7	1	19	
Median	0.63	0.16	0.34	10.7	1.22	
Range	0.05–50	0.06–46.11	0.04–17.3	—	0.05–50	
<i>P</i>	.004	.526	.465	—	.01	.003

between survivors and nonsurvivors ($P = .611$; Mann-Whitney U -test).

Peak cTnI concentrations were found on day 1 in 34 dogs (20 survivors, 14 nonsurvivors), on day 2 in 21 dogs (18 survivors, 3 nonsurvivors) and on day 3 in 5 dogs (3 survivors, 2 nonsurvivors). Nonsurvivors had significantly higher peak cTnI concentrations than did survivors ($P = .01$; Mann-Whitney U -test; Table 1).

Receiver operating characteristic analysis at admission showed an AUC of 0.732 (95% CI, 0.601–0.863) and at peak cTnI concentration showed an AUC of 0.708 (95% CI, 0.571–0.845). The difference between these AUC was not significant ($P = .505$).

Based on ROC analysis, the optimal predictive cutoff for cTnI at admission was >0.14 ng/mL (sensitivity, 78.95%; 95% CI, 54.4–93.9; specificity, 58.54%; 95% CI, 42.1–73.7) and for peak cTnI concentration >1.12 ng/mL (sensitivity, 52.63%; 95% CI, 28.9–75.6; specificity, 80.49%; 95% CI, 65.1–91.2). A dot diagram with optimal cutoff values for cTnI at admission or using the peak cTnI concentration to differentiate between survivor and nonsurvivor dogs is shown in Figure 2.

The mean APPLE fast score of the 60 dogs at admission was 25.3 ± 4.59 . Nonsurvivors (28.11 ± 4.18) had significantly higher APPLE fast scores than did survivors (24 ± 4.21 ; $P < .001$; unpaired 2-tailed t -test).

Receiver operating characteristic analysis showed an optimal predictive cutoff of 26 (sensitivity, 68.42%; specificity, 75.61%) for the APPLE fast score. Graphing the APPLE fast score (AUC–ROC, 0.754; 95% CI, 0.623–0.884) against the cTnI concentration at admission (AUC–ROC, 0.732; 95% CI, 0.601–0.862) showed decreased false positive results when both tests were combined (Fig 3).

Discussion

This study shows that cTnI concentrations at admission and at the peak time point of daily cTnI measurements are significantly higher in nonsurvivor dogs with SIRS compared to dogs that survived beyond 28 days. However, daily follow-up measurement of cTnI provides no additional prognostic information for short-term mortality.

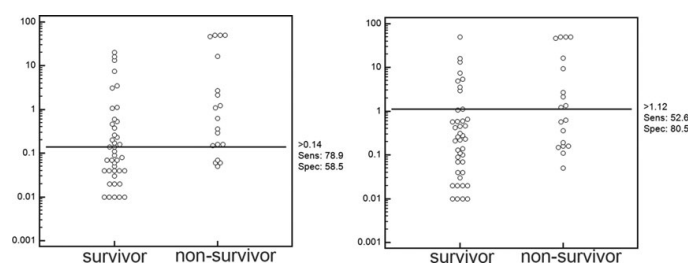


Fig 2. Dot diagram with optimal cutoff values (based on receiver operating characteristic analysis) for cardiac troponin I (cTnI) at admission (A) or using the peak cTnI concentration (B) to differentiate between survivor and nonsurvivor dogs.

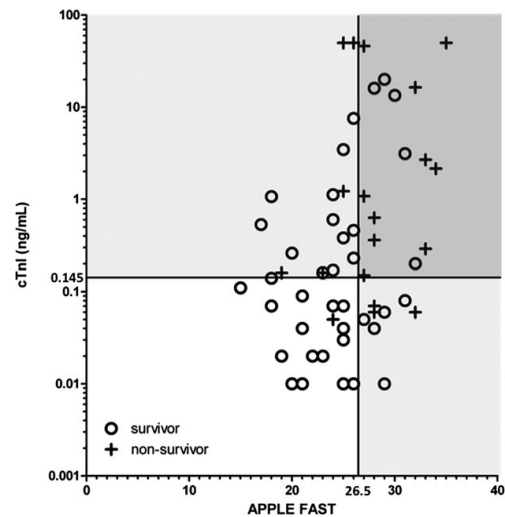


Fig 3. Serum cardiac troponin I (ng/mL) and the acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) fast score in 60 dogs with systemic inflammatory response syndrome. The vertical line represents the optimal predictive cutoff for the APPLE fast score. Dogs to the left of this line were predicted to survive by the APPLE fast score, those to the right were predicted to die. The horizontal line represents the optimal predictive cutoff for cardiac troponin I (cTnI). Dogs below this line were predicted to survive by cTnI, and those above were predicted to die. Both cutoff values were identified by receiver operating characteristic (ROC) analysis. The dark gray zone represents dogs predicted to die by cTnI and APPLE fast score, the white zone those predicted to survive and the light gray zone those predicted to die, by either cTnI or APPLE fast score (adapted from Langhorn et al).³⁸

Several studies in human and veterinary medicine have demonstrated that serum cardiac troponin concentrations are increased in various cardiac and non-cardiac diseases.^{4,19,30,33,38,44,45}

In humans, myocardial injury is common in critically ill medical patients and is associated with significantly higher mortality rates.^{33,34} Previous studies in veterinary patients found similar results.^{6,12,15,20} In a

study of 85 dogs with GDV, 87% had detectable concentrations of cTnI and cTnI was increased in all dogs that did not survive. cTnI also was significantly higher at each measurement time in the 16 nonsurviving dogs compared to dogs that survived.⁶ In 34 dogs with babesiosis, 3 dogs died and those dogs had markedly increased cTnI concentrations.¹²

In most previous studies, cTnI was measured at admission,^{8,10,38} but some studies examined cTnI concentration over an extended period in dogs with specific diseases. Two studies in dogs with GDV detected peak cTnI concentration at later time points, 1 between 48 and 72 hours,⁶ and the other found significantly higher cTnI concentrations after 24 and 48 hours compared with concentrations at presentation.⁴ In dogs with pyometra, increased cTnI concentrations pre- and postsurgery were reported.^{14,15} Comparing the cTnI concentrations at admission, day 2, day 3, and day 5 in this study showed no significant differences among the various measurement time points.

When comparing the ROC curves of cTnI at admission and peak cTnI concentrations, no significant difference between the 2 time points was found. The similarity in AUC does not support any benefit of measuring cTnI at different time points. However, the optimal cutoff value to predict poor outcome for cTnI at admission and for peak cTnI was different (Fig 2). The cutoff value for peak cTnI was higher compared to the cutoff value at admission.

It may be reasonable to assume that with disease duration or progression, myocardial injury had increased and therefore peak cTnI in general was higher than at admission. This increase in cTnI likely reflects the vicious cycle of disease severity affecting the heart, which again causes disease progression. In addition, the time of commencement of treatment determines the time that cTnI peaks. The individual diseases of the study population may also influence the peak time. According to previous studies, a study population consisting of dogs with 1 disease complex would probably simplify finding a common peak time point.

Some dogs of the survivor group had peak cTnI concentrations as high as those of nonsurvivors (Fig 2). Therefore, a high cTnI concentration is not always associated with poor outcome. A high cTnI concentration rather should be used as an indicator of high risk, and such patients should be monitored more closely or treated more intensively. Furthermore, it is important to treat the root cause of the disease and to monitor cardiac function to ensure the best patient outcome.

Based on the results of this study, serial cTnI measurement showed no increased prognostic value. cTnI can be an additional tool for the assessment of disease severity, but it is not reliable to distinguish between survival and nonsurvival.

A recent study of 42 dogs with systemic inflammation demonstrated a correlation between cTnI and survival and APPLE full score and survival.

Nonsurvivors had significantly higher APPLE full scores as well as cTnI concentrations.³⁸ This study supports those results. Nonsurvivors had significantly higher serum cTnI concentrations and APPLE fast scores at admission compared to dogs that died or were euthanized. Combined use of cTnI measurement and the APPLE fast score at admission decreases the rate of false positives (survivors predicted to die) and seems to be meaningful.

Several mechanisms have been proposed for increased cTnI concentrations in patients with renal insufficiency, but a conclusion has not been reached until now. Uremic myocarditis and pericarditis as well as silent myocardial necrosis, hypertension and decreased renal clearance are contributory.^{17,18,46,47} Based on this information, we did not exclude dogs with renal failure. The study should include all feasible medical ICU patients, excluding those with cardiac disease, but renal failure as well as age^{29,30,48} and extensive physical strain should be kept in mind as differentials for increased cTnI concentrations.⁴⁹

An advantage of this study compared to some previous investigations is that it excluded dogs with cardiac diseases not only by clinical examination but also by echocardiography. False positive cTnI concentrations thus were minimized.

Our study had some limitations. To minimize bias, all dogs that fulfilled the inclusion criteria and required hospitalization in the ICU were enrolled in the study. Therefore, a mixed study population with different diseases resulted, which might complicate comparability of cTnI concentrations.

To minimize individual variance at inclusion, we used the SIRS criteria. However, those criteria are nonspecific, because very excited or stressed animals can fulfill almost any parameter of the SIRS criteria without suffering from severe systemic disease. Nevertheless, the SIRS criteria are most applicable on emergency service and during after hours for which reason we chose them.

It was not possible to use standardized diagnostic tests or treatments, as those were different based on the various underlying diseases. It would have been interesting to get histologic examinations of the heart from the dogs that died, and correlate location and level of myocardial injury with cTnI concentrations. Unfortunately, this was not possible because owners had refused postmortem examinations. Furthermore, it would have been interesting to compare serum cTnI concentrations of euthanized dogs with those of deceased dogs. However, this was not possible because only 1 dog died and all others were euthanized because of grave prognosis. Potentially, some of the euthanized dogs would have survived with intensive treatment, but this was not believed to cause relevant bias because euthanasia was the decision of the owners and clinicians, who were unaware of the cTnI concentrations.

This study showed, that serum cTnI is increased in dogs with SIRS and is associated with poor outcome. A combination of cTnI measurement and APPLE fast

score seems meaningful. cTnI measurements over time did not increase prognostic value compared to cTnI measurement at admission. The study establishes a foundation for follow-up studies and additional applications for cTnI measurement in management of dogs with SIRS.

Footnotes

- ^a ADVIA Centaur XP TnI-Ultra; Siemens Healthcare, Munich, Germany
^b Graph Pad Prism 5; GraphPad Software, San Diego, CA

Acknowledgment

The authors thank IDEXX Germany for the financial support for cTnI analysis.

Conflict of Interest Declaration: The study was performed at the Clinic of Small Animal Medicine of the LMU University Munich, Germany. Analysis of cTnI was performed free of charge by IDEXX Germany.

Off-label Antimicrobial Declaration: The authors declare no off-label use of antimicrobials.

References

1. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: A prospective study. *Intensive Care Med* 2000;26:31–37.
2. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: The biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005;173:1191–1202.
3. Berlot G, Vergolini A, Calderan C, et al. Acute myocardial infarction in non-cardiac critically ill patients: A clinical-pathological study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;74:164–171.
4. Burgener IA, Kovacevic A, Mauldin GN, et al. Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20:277–283.
5. Edouard AR, Benoist JF, Cosson C, et al. Circulating cardiac troponin I in trauma patients without cardiac contusion. *Intensive Care Med* 1998;24:569–573.
6. Schober KE, Cornand C, Kirbach B, et al. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:381–388.
7. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2008;54:723–728.
8. Diniz PP, de Moraes HS, Breitschwerdt EB, et al. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *J Vet Intern Med* 2008;22:1136–1143.
9. Koutinas CK, Mylonakis ME, O'Brien PJ, et al. Serum cardiac troponin I concentrations in naturally occurring myelosuppressive and non-myelosuppressive canine monocytic ehrlichiosis. *Vet J* 2012;194:259–261.
10. Lobetti R, Kirberger R, Keller N, et al. NT-ProBNP and cardiac troponin I in virulent canine babesiosis. *Vet Parasitol* 2012;190:333–339.
11. Lobetti RG. Cardiac involvement in canine babesiosis. *J S Afr Vet Assoc* 2005;76:4–8.
12. Lobetti R, Dvir E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med* 2002;16:63–68.
13. Silvestrini P, Piviani M, Alberola J, et al. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with leishmaniasis: Correlation with age and clinicopathologic abnormalities. *Vet Clin Pathol* 2012;41:568–574.
14. Pelander L, Hagman R, Haggstrom J. Concentrations of cardiac troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra. *Acta Vet Scand* 2008;50:35.
15. Hagman R, Lagerstedt AS, Fransson BA, et al. Cardiac troponin I levels in canine pyometra. *Acta Vet Scand* 2007;49:6.
16. Langhorn R, Persson F, Ablad B, et al. Myocardial injury in dogs with snake envenomation and its relation to systemic inflammation. *J Vet Emerg Crit Care* 2014;24:174–181.
17. Sharkey LC, Berzina I, Ferasin L, et al. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 2009;234:767–770.
18. Porciello F, Rishniw M, Herndon WE, et al. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. *Aust Vet J* 2008;86:390–394.
19. Payne EE, Roberts BK, Schroeder N, et al. Assessment of a point-of-care cardiac troponin I test to differentiate cardiac from noncardiac causes of respiratory distress in dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2011;21:217–225.
20. Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, et al. Tei index (myocardial performance index) and cardiac biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. *Res Vet Sci* 2012;92:24–29.
21. Kittleson M, Kienle R. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St. Louis, MO: Mosby Inc.; 1998.
22. Wells SM, Sleeper M. Cardiac troponins. *J Vet Emerg Crit Care* 2008;18:235–245.
23. Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, et al. Troponin: Structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry Biokhimiia* 1999;64:969–985.
24. Goldmann BU, Christenson RH, Hamm CW, et al. Implications of troponin testing in clinical medicine. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:75–84.
25. Katus H, Rempis A, Scheffold T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:1360–1367.
26. Adams JJ, Schechtman K, Landt Y, et al. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994;40:1291–1295.
27. Kostin S, Pool L, Elsasser A, et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res* 2003;92:715–724.
28. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
29. Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med* 2004;18:831–839.
30. Wess G, Simak J, Mahling M, et al. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010;24:843–849.
31. Eisenman A. Troponin assays for the diagnosis of myocardial infarction and acute coronary syndrome: Where do we stand? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:509–514.
32. Cummins B, Cummins P. Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: Development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:999–1010.
33. Reynolds T, Cecconi M, Collinson P, et al. Raised serum cardiac troponin I concentrations predict hospital mortality in intensive care unit patients. *Br J Anaesth* 2012;109:219–224.

34. Quenot JP, Le Teuff G, Quantin C, et al. Myocardial injury in critically ill patients: Relation to increased cardiac troponin I and hospital mortality. *Chest* 2005;128:2758–2764.
35. Hauptman J, Walshaw R, Olivier N. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg* 1997;26:393–397.
36. Okano S, Yoshida M, Fukushima U, et al. Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *Vet Rec* 2002;150:245–246.
37. Gebhardt C, Hirschberger J, Rau S, et al. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *J Vet Emerg Crit Care* 2009;19:450–458.
38. Langhorn R, Oyama MA, King LG, et al. Prognostic importance of myocardial injury in critically ill dogs with systemic inflammation. *J Vet Intern Med* 2013;27:895–903.
39. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671–1677.
40. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, et al. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1997;4:13–21.
41. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;103:1832–1837.
42. Hayes G, Mathews K, Doig G, et al. The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: A severity of illness stratification system for hospitalized dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24:1034–1047.
43. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–845.
44. Guglielmini C, Civitella C, Diana A, et al. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med* 2010;24:145–152.
45. Fonfara S, Loureiro J, Swift S, et al. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J* 2010;184:334–339.
46. Freda BJ, Tang WW, Van Lente F, et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065–2071.
47. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;142:786–791.
48. O'Brien PJ, Smith DE, Knechtel TJ, et al. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim* 2006;40:153–171.
49. Wakshlag JJ, Kraus MS, Gelzer AR, et al. The influence of high-intensity moderate duration exercise on cardiac troponin I and C-reactive protein in sled dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24:1388–1392.

IV. DISKUSSION

Die Messung der cTnI-Konzentration bei Hunden stellt derzeit vor allem bei kardialen Grunderkrankungen einen hilfreichen labordiagnostischen Indikator für den Nachweis von Myokardschäden dar (OYAMA & SISSON, 2004; FONFARA et al., 2010; WESS et al., 2010; HEZZELL et al., 2012). Neben kardialen Grunderkrankungen gibt es auch zahlreiche extrakardiale Ursachen die mit erhöhten cTnI-Konzentrationen assoziiert sind (SCHOBER et al., 2002; HAGMAN et al., 2007; DINIZ et al., 2008; LANGHORN et al., 2013a). Die cTnI-Konzentration im Serum korreliert mit dem Schweregrad des Myokardschadens (OYAMA & SISSON, 2004) und stellte sich bei Hunden mit schweren systemischen Erkrankungen als sinnvolles diagnostisches Hilfsmittel dar (LANGHORN et al., 2013a). Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die Messung von cTnI bei Hunden mit schweren systemischen Erkrankungen ein wichtiger prognostischer Indikator sein kann und zusammen mit anderen Untersuchungen angewendet als sinnvoller Marker zu betrachten ist. Mit den durchgeführten Folgemessungen konnte jedoch keine zusätzliche prognostische Information hinsichtlich der kurzfristigen Sterberate erzielt werden.

In vielen human- als auch veterinärmedizinischen Studien wurden die Auswirkungen von erhöhten cTnI-Konzentrationen bei Patienten mit kardialen und nicht kardialen Grunderkrankungen bereits vielfach untersucht (BURGENER et al., 2006; FONFARA et al., 2010; GUGLIELMINI et al., 2010; WESS et al., 2010; PAYNE et al., 2011; REYNOLDS et al., 2012; LANGHORN et al., 2013a).

In der Humanmedizin entwickeln Patienten mit schweren systemischen Erkrankungen während des Krankheitsverlaufs häufig Myokardschäden, welche mit einer signifikant höheren Sterberate assoziiert sind (QUENOT et al., 2005; REYNOLDS et al., 2012). Auch in der Veterinärmedizin wurden in früheren Studien ähnliche Ergebnisse erzielt (LOBETTI et al., 2002; SCHOBER et al., 2002; HAGMAN et al., 2007; KOCATURK et al., 2012).

Hunde mit MDV weisen häufig erhöhte cTnI-Konzentrationen im Blut auf was auf eine Kardiomyozytendegeneration und Nekrose hindeuten kann. Auch schwerwiegende EKG-Veränderungen wie ventrikuläre Arrhythmien treten in Verbindung mit erhöhten cTnI-Konzentrationen auf (SCHOBER et al., 2002). In einer Studie von Schober und Mitarbeitern zeigten alle Hunde die ein MDV nicht

überlebten erhöhte cTnI-Konzentrationen (SCHOBER et al., 2002).

In einer Studie mit 34 Babesiose infizierten Hunden, konnten bei den drei verstorbenen Hunden stark erhöhte cTnI-Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden (LOBETTI et al., 2002). Auch Hunde mit Ehrlichiose (DINIZ et al., 2008), Parvovirose (KOCATURK et al., 2012) oder Leptospirose (MASTRORILLI et al., 2007) zeigten erhöhte cTnI-Konzentrationen.

Mit der vorliegenden Doktorarbeit können die Ergebnisse von vorausgegangenen Studien unterstützt werden. Hunde mit SIRS, die 28 Tage nicht überlebten, wiesen sowohl bei Aufnahme als auch zum Zeitpunkt ihrer maximalen cTnI-Konzentration signifikant höhere cTnI-Konzentrationen im Serum auf als Hunde, die 28 Tage überlebten. Kardiales Troponin I scheint hier demnach einen Hinweis auf bereits entwickelte myokardiale Zellschädigungen zu liefern.

In den meisten bisher durchgeführten Studien wurde die cTnI Konzentration im Blut jedoch nur bei Ankunft der Hunde gemessen (DINIZ et al., 2008; LOBETTI et al., 2012; LANGHORN et al., 2013a). Trotzdem finden sich Angaben in der Literatur, dass bei spezifischen Erkrankungen cTnI Messungen über einen längeren Zeitraum sinnvoll sein können (SCHOBER et al., 2002; BURGNER et al., 2006; HAGMAN et al., 2007; PELANDER et al., 2008; LANGHORN et al., 2014).

Bei Hunden mit MDV konnten postoperativ kontinuierlich ansteigende cTnI-Konzentrationen mit Maximalwerten zwischen 48 und 72 Stunden festgestellt werden und ventrikuläre Arrhythmien zwischen 24 und 72 Stunden. Zusätzlich zeigten Hunde die nicht überlebten während jedem Messzeitpunkt signifikant höhere cTnI-Konzentrationen als überlebende Hunde (SCHOBER et al., 2002). Eine andere Studie mit der gleichen Thematik fand im Vergleich mit den Werten bei Ankunft signifikant höhere cTnI-Konzentrationen nach 24 und 48 Stunden (BURGNER et al., 2006). Bei Hunden mit Pyometra sind erhöhte cTnI-Konzentrationen sowohl vor als auch nach der Operation beschrieben (PELANDER et al., 2008).

In dieser Arbeit wiesen nicht überlebende Hunde signifikant höhere cTnI-Maximalkonzentrationen auf als Hunde, die überlebten. Es konnte jedoch kein signifikanter kontinuierlicher Anstieg der cTnI-Konzentrationen im Vergleich mit der Studie von SCHOBER und Mitarbeitern festgestellt werden, womit die

durchgeführten Folgemessungen von cTnI keine zusätzliche prognostische Information über die kurzfristige Sterblichkeitsrate der betroffenen Tiere zu liefern scheinen.

Vergleicht man die cTnI-Konzentrationen von der Ankunft, Tag 2, 3 und 5 der vorliegenden Arbeit miteinander, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Bei einem Vergleich der Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven von cTnI bei Ankunft und zum Zeitpunkt der Maximalkonzentration konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Ähnlichkeit der beiden Areas under the curve (AUC's) lieferten auch keine weiterführenden Anhaltspunkte bei der Beurteilung von einer cTnI Analyse zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Dennoch ergaben sich unterschiedliche Cut-off Werte bei Ankunft und zum Zeitpunkt der Maximalkonzentration für cTnI hinsichtlich der Prognose einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit. Der Cut-off Wert von cTnI zum Zeitpunkt der Maximalkonzentration war verglichen mit dem Cut-off Wert bei Ankunft höher. Sehr wahrscheinlich haben die Myokardschäden mit zunehmender Dauer und Fortschreiten der Erkrankung zugenommen, was demnach zu generell höheren Werten bei der cTnI-Maximalkonzentration führt. Es folgt ein Kreislauf, bei dem der Schweregrad der Erkrankung die Myokardfunktion weiter beeinträchtigt und das somit erneut geschädigte Herz wiederum zu einer Verschlechterung der Erkrankung führt. Zusätzlich beeinflusst auch der Beginn der Therapie den Zeitpunkt der cTnI-Maximalkonzentration. Es ist durchaus vorstellbar, dass die unterschiedlichen zugrundeliegenden Erkrankungen der Studienpopulation einen weiteren Einflussfaktor auf den Zeitpunkt der cTnI-Maximalkonzentration darstellen. In Anlehnung an frühere Studien, würde das Vorhandensein einer homogenen Studienpopulation bestehend aus einem Erkrankungskomplex, die Suche nach einem gemeinsamen Maximalzeitpunkt möglicherweise vereinfachen. (SCHOBER et al., 2002; OYAMA & SISSON, 2004).

Einzelne Hunde aus der Gruppe der Überlebenden wiesen ähnlich hohe Maximalkonzentrationen von cTnI auf wie nicht überlebende Hunde. Demnach ist das Vorhandensein von hohen cTnI-Konzentrationen im Serum nicht zwangsläufig mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu Versterben verbunden und sollte deshalb niemals als alleiniges Mittel zur Beurteilung der Prognose dienen. Auch die Studie von LANGHORN und Mitarbeitern bestätigt die verhältnismäßig

geringe Spezifität von cTnI alleine (LANGHORN et al., 2013a). Das Vorliegen von hohen cTnI-Serumkonzentrationen bei Hunden sollte vielmehr als Indikator eines hoch-Risiko Patienten dienen, um dann die Möglichkeit zu besitzen, diese Patienten enger zu überwachen und intensiver therapieren zu können. Des Weiteren ist es wichtig die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung zu finden und die kardiale Funktion zu überwachen, um ein bestmögliches Ergebnis für den Patienten zu erzielen.

Basierend auf den Ergebnissen der aktuellen Arbeit, stellt eine mehrfache cTnI Messung keine Verbesserung des prognostischen Wertes dar. Die cTnI-Analyse erwies sich als hilfreicher kardialer Marker zusätzlich zu anderen Standardprotokollen bei der Einschätzung des Schweregrads einer Erkrankung bei kritisch kranken Hunden. Sie dient allein angewendet jedoch nicht einer zuverlässigen Unterscheidung zwischen Überleben und nicht Überleben. Die Ergebnisse decken sich mit einer aktuellen Studie die geringe prognostische Sensitivitäten und Spezifitäten für cTnI und cTnT als prognostische Langzeitmarker für die Mortalität nachweisen konnten. Auch diese Autoren sehen jedoch die cTnI und cTnT Analyse bei der Identifikation von Risiko-Patienten als wichtige Hilfsmittel (LANGHORN et al., 2014).

In einer vorausgegangenen Studie konnte bei 42 Hunden mit systemischer Entzündung, eine Korrelation zwischen cTnI-Konzentration und Überleben und dem APPLE full score und Überleben nachgewiesen werden. Nicht überlebende Hunde zeigten sowohl signifikant höhere APPLE full scores, als auch signifikant höhere cTnI-Konzentrationen (LANGHORN et al., 2013a). Die hier gezeigte Arbeit unterstützt die beschriebenen Ergebnisse. Auch hier konnten, im Vergleich mit überlebenden Hunden, bei euthanasierten oder verstorbenen Hunden signifikant höhere cTnI-Konzentrationen und APPLE fast scores bei Ankunft gemessen werden. Eine kombinierte Nutzung von cTnI Analyse und der Erhebung des APPLE fast scores bei Ankunft, reduziert die Rate an durch cTnI falsch positiv gewerteten Hunden (Überlebende, denen ein Versterben prophezeit war) und erscheint somit vielversprechend, entsprechend den Angaben von LANGHORN und Mitarbeitern, die eine Verbesserung der prognostischen Spezifität durch eine gemeinsame Anwendung von cTnI und APPLE full score beschreiben (LANGHORN et al., 2013a).

Bei Hunden mit Nierenerkrankungen und zusätzlich vorliegenden erhöhten cTnI-

Konzentrationen im Serum gibt es in der Literatur unterschiedliche Erklärungsansätze. Einige Autoren vermuten die Ursache der cTnI-Erhöhen im Vorliegen von urämischer Myokarditis oder Perikarditis, ventrikulärer Hypertrophie oder auch verminderter renaler Clearance (JEREMIAS & GIBSON, 2005; PORCIELLO et al., 2008; SHARKEY et al., 2009). Eine sekundäre Erhöhung aufgrund einer verminderten Clearance scheint derzeit aufgrund der Molekülgröße von cTnI eher unwahrscheinlich (FREDA et al., 2002). Basierend auf diesen Informationen wurden Hunde mit Nierenerkrankungen nicht aus dieser Arbeit ausgeschlossen. Die vorliegende Doktorarbeit sollte einen Überblick über die Gesamtheit der medizinischen Intensive Care Unit (ICU) Patienten schaffen, weshalb nur Hunde mit kardiologischen Grunderkrankungen ausgeschlossen wurden. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, genauso wie ein erhöhtes Alter (OYAMA & SISSON, 2004; O'BRIEN et al., 2006; WESS et al., 2010) oder vorausgegangene erhebliche körperliche Anstrengung (RIFAI et al., 1999; CHEN et al., 2000; NEUMAYR et al., 2001; MCKENZIE et al., 2007; WAKSHLAG et al., 2010) sollten dennoch immer als Differentialdiagnose für erhöhtes cTnI im Serum berücksichtigt werden und bei der Beurteilung der cTnI-Konzentrationen immer in Betracht gezogen werden.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen wurde in der vorliegenden Arbeit zum Ausschluss kardiologischen Erkrankungen nicht nur eine klinische Untersuchung sondern zusätzlich eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Die daraus resultierende effektivere Selektion von kardiologisch auffälligen Hunden, ermöglichte damit eine Minimierung der Anzahl an Hunden mit falsch positiven cTnI-Erhöhen im Serum.

Limitationen der Studie:

Um eine Vorselektion der Studienpopulation zu vermeiden, wurden alle Hunde mit erfüllten Einschlusskriterien und einem benötigtem stationären Aufenthalt in der ICU, in die Studie aufgenommen. Daraus resultierte eine heterogene Studienpopulation bestehend aus Hunden mit unterschiedlichsten Erkrankungen, was möglicherweise die Vergleichbarkeit der cTnI-Konzentrationen erschwert hat. Um die individuelle Varianz bei Einschluss in die Studie zu minimieren, wurden für diese Arbeit die Hunde anhand der SIRS Kriterien und damit nach Vorliegen oder nicht Vorliegen einer systemischen Entzündungsreaktion im Körper eingeschlossen. Die SIRS Kriterien ermöglichen eine Selektion anhand

einer schweren systemischen Entzündung, dennoch sind diese Kriterien dahingehend unspezifisch, da zum Zeitpunkt der Vorstellung sehr aufgeregte oder gestresste Tiere einige SIRS Kriterien erfüllen können, ohne dass gleichzeitig eine schwere systemische Erkrankung vorliegen muss. Trotz den Einschränkungen stellten sich die SIRS Kriterien sowohl im Notdienst als auch im Nachtdienst in ihrer Anwendbarkeit am geeignetsten heraus, weshalb wir uns für eine Verwendung dieser Kriterien entschieden haben.

Wie bereits erwähnt, war es aufgrund der unterschiedlichen zugrundeliegenden Erkrankungen der eingeschlossenen Hunde nicht möglich standardisierte Diagnostik oder Behandlungen durchzuführen, was möglicherweise auch die unterschiedlich hohen cTnI-Konzentrationen beeinflusst haben kann.

In die Studie konnten nur Hunde mit medizinischen Erkrankungen eingeschlossen werden, was in gewissem Sinne einer Vorselektion von ICU Patienten entspricht. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Einbeziehen von chirurgischen ICU Patienten in die Studie die Ergebnisse beeinflusst hätte, allerdings wäre die Studienpopulation noch heterogener geworden was die Vergleichbarkeit zusätzlich hätte erschweren können.

Die Durchführung von histologischen Untersuchungen der Herzen von nicht überlebenden Hunden wäre für die Vergleichbarkeit von Lokalisationen und Grad der Myokardschäden mit der Höhe der cTnI-Konzentrationen im Serum sehr interessant gewesen. Möglicherweise hätten hierbei Korrelationen von histologischen Auffälligkeiten und erhöhten cTnI-Konzentrationen festgestellt werden können. Auch erhöhte cTnI-Konzentrationen ohne histologische Auffälligkeiten sind aufgrund der sehr hohen Sensitivität des angewendeten Tests (ADVIA Centaur® TnI-Ultra-Assay) denkbar und bereits in der Literatur beschrieben. Bedauerlicherweise lehnten die meisten Besitzer pathologische Untersuchungen ab, weshalb wir diesen Fragestellungen im Rahmen dieser Arbeit nicht nachgehen konnten. Des Weiteren wären Vergleiche der cTnI-Konzentrationen von verstorbenen mit denen von euthanasierten Hunden interessant gewesen, was jedoch nicht möglich war, da nur ein Hund verstarb und alle anderen aufgrund einer schlechten Prognose auf Besitzerwunsch euthanasiert wurden. Möglicherweise hätten einige der euthanasierten Hunde mit einer weiteren intensiven Behandlung überlebt, trotzdem ist nicht anzunehmen, dass sich dadurch eine relevante Änderung der Ergebnisse ergeben hätte, zumal die

Euthanasie die Entscheidung der Besitzer und der behandelten Tierärzte war, die keine Informationen über die cTnI-Konzentrationen besaßen. Zusätzlich kann es aufgrund der Euthanasie-Entscheidung zu einer Fehlbeurteilung in der Gruppe der Nichtüberlebenden Hunde kommen. Dies ist jedoch ein bekanntes Problem in der Veterinärmedizin und wurde durch ein Ausschließen von Hunden die aus finanziellen Gründen euthanasiert wurden versucht zu minimieren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Dissertation zeigt, dass cTnI im Serum von Hunden mit SIRS erhöht ist und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu Versterben assoziiert ist. Hunde, die 28 Tage nicht überlebten, wiesen sowohl bei ihrer Ankunft, als auch zum Zeitpunkt ihrer cTnI-Maximalkonzentration signifikant höhere Werte im Serum auf als überlebende Hunde. Es konnte gezeigt werden, dass eine Messung von cTnI über einen längeren Zeitraum den prognostischen Wert im Vergleich zu einer einzelnen cTnI-Messung bei Ankunft nicht erhöht.

Die cTnI-Analyse ist als kardialer Marker zusammen mit anderen Untersuchungsmethoden ein sehr hilfreiches Mittel bei der Beurteilung des Schweregrads und der Prognose bei Hunden mit SIRS.

Eine Kombination von cTnI-Messungen im Serum mit einer Erhebung des APPLE fast scores ist bei betroffenen Hunden als sinnvoll zu betrachten. Der Anteil an falsch positiv zugeordneten Hunden konnte durch diese kombinierte Anwendung gesenkt werden und verbessert somit den prognostischen Wert.

Die Studie bildet eine fundierte Grundlage für Folgeuntersuchungen und lässt genug Raum für die Weiterentwicklung neuer und unterstützender Anwendungsgebiete von cTnI-Messungen innerhalb der komplexen intensivmedizinischen Behandlung von Hunden mit SIRS.

VI. SUMMARY

The present study showed, that serum Cardiac troponin I (cTnI) is increased in dogs with SIRS and is associated with poor outcome. Dogs that did not survive 28 days had significant higher serum cTnI values at admission as well as at their peak cTnI concentration compared with surviving dogs. Cardiac troponin I measurement over an extended time period did not increase the prognostic value compared to a single cTnI measurement at admission.

Cardiac troponin I analysis as a cardiac marker is together with other routine work-up's a helpful tool to assess the severity and prognosis in dogs with SIRS.

A combination of serum cTnI measurement and APPLE fast score seems useful in affected dogs. Combined use reduced the rate of false positives and improves prognostic evaluation.

The study establishes a good foundation for follow up studies and leaves enough room for advancement of new and further application areas in cTnI measurement within the complex intensive care treatment of dogs with SIRS.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Adams JJ, Schechtman K, Landt Y, al. e. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. Clin Chem 1994; 40: 1291-5.

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303-10.

Anz D, Schmitz G. Biomarker in Forschung und Diagnostik, Biomarker: Anwendung in der Praxis-Beispiel Gastroenterologie. In: Biomarker, 1st Edition ednStuttgart: Schattauer Verlag 2008: 15-7, 115-7.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn. Curr Res Anaesth 1953; 32: 260-7.

Apple FS, Murakami MM, Ler R, Walker D, York M. Analytical characteristics of commercial cardiac troponin I and T immunoassays in serum from rats, dogs, and monkeys with induced acute myocardial injury. Clin Chem 2008a; 54: 1982-9.

Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. Clin Chem 2008b; 54: 723-8.

Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. Clin Chem 2009; 55: 1303-6.

Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, Gandini C. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 31-7.

Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173: 1191-202.

Barr SC, Warner KL, Kornreic BG, Piscitelli J, Wolfe A, Benet L, McKerrow JH. A cysteine protease inhibitor protects dogs from cardiac damage during infection by *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 5160-1.

Bauer N, Moritz A. Coagulation response in dogs with and without systemic inflammatory response syndrome - preliminary results. *Res Vet Sci* 2013; 94: 122-31.

Beer KA, Syring RS, Drobatz KJ. Evaluation of plasma lactate concentration and base excess at the time of hospital admission as predictors of gastric necrosis and outcome and correlation between those variables in dogs with gastric dilatation-volvulus: 78 cases (2004-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2013; 242: 54-8.

Berlot G, Vergolini A, Calderan C, Bussani R, Torelli L, Lucangelo U. Acute myocardial infarction in non-cardiac critically ill patients: a clinical-pathological study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010; 74: 164-71.

Bers DM. Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature* 2002; 415: 198-205.

Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995; 41: 1710-5.

Burgener IA, Kovacevic A, Mauldin GN, Lombard CW. Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 277-83.

Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-54.

Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM, Kelly KL, Titus JL, Apple FS. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 88: 1749-55.

Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine* 2001; 38: 423-49.

Cummins B, Cummins P. Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 999-1010.

Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7: 329-34.

de Papp E, Drobatz KJ, Hughes D. Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215: 49-52.

De Zoysa JR. Cardiac troponins and renal disease. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 83-8.

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-45.

Diniz PP, de Moraes HS, Breitschwerdt EB, Schwartz DS. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1136-43.

DIVI DS-Gevu. AWMF-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv-und Notfallmedizin (DIVI). 2010: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/079-001.html>. 01.02.

Edouard AR, Benoist JF, Cosson C, Mimoz O, Legrand A, Samii K. Circulating cardiac troponin I in trauma patients without cardiac contusion. *Intensive Care Med* 1998; 24: 569-73.

Eisenman A. Troponin assays for the diagnosis of myocardial infarction and acute coronary syndrome: Where do we stand? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 509-14.

Fernandes CJ, Jr., Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1165-8.

Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, Gusev NB. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry (Mosc)* 1999; 64: 969-85.

Fleig V, Brenck F, Wolff M, Weigand M. Scoring-Systeme in der Intensivmedizin. *Der Anaesthesist* 2011; 60: 963-74.

Fonfara S, Loureiro J, Swift S, James R, Cripps P, Dukes-McEwan J. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J* 2010; 184: 334-9.

Freda BJ, Tang WW, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40: 2065-71.

Gebhardt C, Hirschberger J, Rau S, Arndt G, Krainer K, Schweigert FJ, Brunnberg L, Kaspers B, Kohn B. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of*

Veterinary Emergency and Critical Care 2009; 19: 450-8.

Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. Clin Chem 2010; 56: 254-61.

Goldmann BU, Christenson RH, Hamm CW, Meinertz T, Ohman EM. Implications of troponin testing in clinical medicine. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001; 2: 75-84.

Green TI, Tonozzi CC, Kirby R, Rudloff E. Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003-2007). J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) 2011; 21: 36-44.

Guglielmini C, Civitella C, Diana A, Di Tommaso M, Cipone M, Luciani A. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. J Vet Intern Med 2010; 24: 145-52.

Hagman R, Lagerstedt AS, Fransson BA, Bergstrom A, Haggstrom J. Cardiac troponin I levels in canine pyometra. Acta Vet Scand 2007; 49: 6.

Hauptman J, Walshaw R, Olivier N. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. Veterinary surgery 1997; 26: 393-7.

Hayes G, Mathews K, Doig G, Kruth S, Boston S, Nykamp S, Poljak Z, Dewey C. The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. J Vet Intern Med 2010; 24: 1034-47.

Hezzell MJ, Boswood A, Chang YM, Moonarmart W, Souttar K, Elliott J. The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative

mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 302-11.

Holbrook TC, Birks EK, Sleeper MM, Durando M. Endurance exercise is associated with increased plasma cardiac troponin I in horses. *Equine Vet J Suppl* 2006: 27-31.

Jaffe A, Landt Y, Parvin C, Abendschein D, Geltman E, Ladenson J. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996; 42: 1770-6.

Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-91.

Karlsson I, Hagman R, Johannisson A, Wang L, Karlstam E, Wernersson S. Cytokines as immunological markers for systemic inflammation in dogs with pyometra. *Reprod Domest Anim* 2012; 47 Suppl 6: 337-41.

Katus H, Remppis A, Scheffold T, al. e. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1360-7.

Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1349-53.

Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868-77.

Kent M, Reiss C, Blas-Machado U. Elevated cardiac troponin I in a dog with an

intracranial meningioma and evidence of myocardial necrosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010; 46: 48-55.

Kimura A, Harada H, Park J-E, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, Hiroi S, Sasaoka T, Ohbuchi N, Nakamura T. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature genetics* 1997; 16: 379-82.

King LG, Wohl JS, Manning AM, Hackner SG, Raffe MR, Maislin G. Evaluation of the survival prediction index as a model of risk stratification for clinical research in dogs admitted to intensive care units at four locations. *Am J Vet Res* 2001; 62: 948-54.

Kittleson M, Kienle R. Primary Myocardial Disease Leading to Chronic Myocardial Failure (Dilated Cardiomyopathy and Related Disease). In: *Small animal Cardiovascular Medicine*, 1st Edition ednSt. Louis, MO: Mosby Inc. 1998: 339.

Klouché K, Jonquet O, Cristol J. The diagnostic challenge of myocardial infarction in critically ill patients: do high-sensitivity troponin measurements add more clarity or more confusion? *Crit Care* 2014; 18: 148.

Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-7.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.

Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *CHEST Journal* 1991; 100: 1619-36.

Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z. Tei index (myocardial performance index) and cardiac biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. *Res Vet Sci* 2012; 92: 24-9.

Kostin S, Pool L, Elsasser A, al. e. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res* 2003; 92: 715-24.

Koutinas CK, Mylonakis ME, O'Brien PJ, Leontides L, Siarkou VI, Breitschwerdt EB, Koutinas AF. Serum cardiac troponin I concentrations in naturally occurring myelosuppressive and non-myelosuppressive canine monocytic ehrlichiosis. *Vet J* 2012; 194: 259-61.

Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, Brooks MB, Rozanski EA, Rush JE. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of veterinary internal medicine* 2003; 17: 674-9.

Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 1-9.

Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, Beerl R, Weissman C, Sprung CL, Landesberg A. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation*. *Crit Care Med* 2014; 42: 790-800.

Langhorn R, Oyama MA, King LG, Machen MC, Trafny DJ, Thawley V, Willesen JL, Tarnow I, Kjølgaard-Hansen M. Prognostic Importance of Myocardial Injury in Critically Ill Dogs with Systemic Inflammation. *J Vet Intern Med* 2013a; 27: 895-903.

Langhorn R, Persson F, Ablad B, Goddard A, Schoeman JP, Willesen JL, Tarnow I, Kjølgaard-Hansen M. Myocardial injury in dogs with snake envenomation and its relation to systemic inflammation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2013b;

Langhorn R, Thawley V, Oyama MA, King LG, Machen MC, Trafny DJ, Willesen JL, Tarnow I, Kjelgaard-Hansen M. Prediction of Long-Term Outcome by Measurement of Serum Concentration of Cardiac Troponins in Critically Ill Dogs with Systemic Inflammation. *J Vet Intern Med* 2014;

LaVecchio D, Marin L, Baumwart R, Iazbik M, Westendorf N, Couto C. Serum cardiac troponin I concentration in retired racing greyhounds. *Journal of veterinary internal medicine* 2009; 23: 87-90.

Lobetti R, Dvir E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 63-8.

Lobetti R, Kirberger R, Keller N, Kettner F, Dvir E. NT-ProBNP and cardiac troponin I in virulent canine babesiosis. *Vet Parasitol* 2012; 190: 333-9.

Lobetti RG. Cardiac involvement in canine babesiosis. *J S Afr Vet Assoc* 2005; 76: 4-8.

Maass AH, Leinwand LA. Mechanisms of the pathogenesis of troponin T-based familial hypertrophic cardiomyopathy. *Trends in cardiovascular medicine* 2003; 13: 232-7.

Mahajan N, Mehta Y, Rose M, Shani J, Lichstein E. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006; 111: 442-9.

Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation* 2011; 124: 2350-4.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.

Marx G, Schuerholz T, Reinhart K. [New approaches to intensive care for sepsis]. *Chirurg* 2005; 76: 845-55.

Mastorilli C, Dondi F, Agnoli C, Turba ME, Vezzali E, Gentilini F. Clinicopathologic features and outcome predictors of *Leptospira interrogans* Australis serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001–2004). *Journal of veterinary internal medicine* 2007; 21: 3-10.

McKenzie EC, Jose-Cunilleras E, Hinchcliff KW, Holbrook TC, Royer C, Payton ME, Williamson K, Nelson S, Willard MD, Davis MS. Serum chemistry alterations in Alaskan sled dogs during five successive days of prolonged endurance exercise. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 1486-92.

Mellor PJ, Mellanby RJ, Baines EA, Villiers EJ, Archer J, Herrtage ME. High serum troponin I concentration as a marker of severe myocardial damage in a case of suspected exertional heatstroke in a dog. *J Vet Cardiol* 2006; 8: 55-62.

Mohammed AA, Januzzi JL, Jr. Clinical applications of highly sensitive troponin assays. *Cardiol Rev* 2010; 18: 12-9.

Neumayr G, Gaenger H, Pfister R, Sturm W, Schwarzacher SP, Eibl G, Mitterbauer G, Hoertnagl H. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol* 2001; 87: 369-71, A10.

Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, Schreiber DH, Tuttle RH, McNulty SE, Ohman EM. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103: 1832-7.

O'Brien PJ, Smith DE, Knechtel TJ, Marchak MA, Pruimboom-Brees I, Brees DJ, Spratt DP, Archer FJ, Butler P, Potter AN, Provost JP, Richard J, Snyder PA, Reagan WJ. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim* 2006; 40: 153-71.

Ohtsuki I, Morimoto S. Troponin: regulatory function and disorders. *Biochemical and biophysical research communications* 2008; 369: 62-73.

Okano S, Yoshida M, Fukushima U, Higuchi S, Takase K, Hagio M. Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *Veterinary record* 2002; 150: 245-6.

Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 831-9.

Payne EE, Roberts BK, Schroeder N, Burk RL, Schermerhorn T. Assessment of a point-of-care cardiac troponin I test to differentiate cardiac from noncardiac causes of respiratory distress in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2011; 21: 217-25.

Peacock WFT, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, Wu AH. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2117-26.

Pelander L, Hagman R, Haggstrom J. Concentrations of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra. *Acta Vet Scand* 2008; 50: 35.

Physicians ACoC. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.

Porciello F, Rishniw M, Herndon WE, Biretoni F, Antognoni MT, Simpson KW. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. *Aust Vet J* 2008; 86: 390-4.

Prosek R, Ettinger S. Biomarkers of Cardiovascular Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat*, 7th Edition ednSt. Louis: Saunders Elsevier 2010: 1187-96.

Quenot JP, Le Teuff G, Quantin C, Doise JM, Abrahamowicz M, Masson D, Blettery B. Myocardial injury in critically ill patients: relation to increased cardiac troponin I and hospital mortality. *Chest* 2005; 128: 2758-64.

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 858-67.

Reith S, Marx N. Kardiale Biomarker bei kritisch Kranken. *Medizinische Klinik- Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2012; 107: 17-23.

Reynolds T, Cecconi M, Collinson P, Rhodes A, Grounds RM, Hamilton MA. Raised serum cardiac troponin I concentrations predict hospital mortality in intensive care unit patients. *Br J Anaesth* 2012; 109: 219-24.

Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1085-9.

Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin* 2014; 10: 251-80.

Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest* 2004; 125: 1877-84.

Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Martinoni A, Martinelli G, Cipolla CM. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003; 49: 248-52.

Schober KE, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G. Serum cardiac

troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 381-8.

Schreier T, Kedes L, Gahlmann R. Cloning, structural analysis, and expression of the human slow twitch skeletal muscle/cardiac troponin C gene. *J Biol Chem* 1990; 265: 21247-53.

Segev G, Ohad DG, Shipov A, Kass PH, Aroch I. Cardiac arrhythmias and serum cardiac troponins in *Vipera palaestinae* envenomation in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 106-13.

Seidman J, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557-67.

Selting K, Lana S, Ogilvie G, Olmstead A, Mykles D, Bright J, Richardson K, Walton J, Monnet E, Fettman M. Cardiac troponin I in canine patients with lymphoma and osteosarcoma receiving doxorubicin: comparison with clinical heart disease in a retrospective analysis. *Veterinary and Comparative Oncology* 2004; 2: 142-56.

Serra M, Papakonstantinou S, Adamcova M, O'Brien PJ. Veterinary and toxicological applications for the detection of cardiac injury using cardiac troponin. *Vet J* 2010; 185: 50-7.

Sethi A, Bajaj A, Malhotra G, Arora RR, Khosla S. Diagnostic accuracy of sensitive or high-sensitive troponin on presentation for myocardial infarction: a meta-analysis and systematic review. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 435-50.

Sharkey LC, Berzina I, Ferasin L, Tobias AH, Lulich JP, Hegstad-Davies RL. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 767-70.

Silvestrini P, Piviani M, Alberola J, Rodriguez-Cortes A, Planellas M, Roura X,

O'Brien PJ, Pastor J. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with leishmaniasis: correlation with age and clinicopathologic abnormalities. *Vet Clin Pathol* 2012; 41: 568-74.

Slack JA, McGuirk SM, Erb HN, Lien L, Coombs D, Semrad SD, Riseberg A, Marques F, Darien B, Fallon L, Burns P, Murakami MA, Apple FS, Peek SF. Biochemical markers of cardiac injury in normal, surviving septic, or nonsurviving septic neonatal foals. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 577-80.

Snyder K, Saunders AB, Levine JM, Clubb FJ. Arrhythmias and elevated troponin I in a dog with steroid-responsive meningitis-arteritis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010; 46: 61-5.

Tate JR. Troponin revisited 2008: assay performance. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1489-500.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, al. e. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581-98.

Tobias KM, Johnston Spencer A. In: *Veterinary Surgery Small Animal* St. Louis, Missouri: 2012: 1508-12.

Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, Hauser J, Kalas J, Apple FS. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and Troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 13-21.

Unertl K, Kottler B. Prognostische scores in der Intensivmedizin. *Der Anästhesist* 1997; 46: 471-80.

ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-7.

Wakshlag JJ, Kraus MS, Gelzer AR, Downey RL, Vacchani P. The influence of high-intensity moderate duration exercise on cardiac troponin I and C-reactive protein in sled dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1388-92.

Wells SM, DVM, DACVECC, Sleeper M, VMD, DACVIM (Cardiology). Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008; 18: 235-45.

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 843-9.

Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, Bagger S, Gerhardt F, Mundt S, Muschik S, Zimmermann J, Amoury M, Ebel H, Werdan K. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 2014; 103: 561-7.

Zacher LA, Berg J, Shaw SP, Kudej RK. Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002-2008). *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236: 892-7.

Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, Davis B, Habib G, Roberts R. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-7.

IX. DANKSAGUNG

Ganz herzlich Bedanken möchte ich mich bei:

Meinen Betreuern, Privatdozent Dr. Gerhard Wess und Dr. René Dörfelt. Gerhard, danke für deine großartige fachliche Unterstützung sowohl bei der Planung als auch bei der Auswertung und Erstellung dieser Arbeit und für deine andauernde Geduld. René, vielen Dank für das sehr interessante Thema, dein Vertrauen und deine ansteckende Begeisterung für die Intensivmedizin.

Vielen Dank an Susanne Ruschig und Thomas Frisch von IDEXX Laboratories für die Troponin-Analysen und die stets geduldig beantworteten fachlichen Fragen.

Vielen Dank an Maxi Müller für die Hilfe bei der Probensammlung und für unsere endlosen Doktorarbeitsoptimierungsbesprechungen. Danke für die schöne gemeinsame Zeit.

Danke auch an die Mitarbeiter der Medizinischen Kleintierklinik, besonders die Doktoranden, die meine Probensammlung unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mit ihrer grenzenlosen Unterstützung, Geduld und Zuversicht immer an mich geglaubt haben. Ohne Eure seelische und finanzielle Unterstützung wären mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank auch an meinen Bruder Jan für die Hilfe bei allen möglichen EDV-Problemen und für das geduldige Ertragen meiner Launen.

Ein weiterer besonderer Dank geht an meinen großartigen Freund Simon der mich jederzeit unterstützt hat und mich immer wieder versucht hat aufzubauen wenn ich an der Fertigstellung dieser Arbeit gezweifelt habe.

Bruno- Danke, dass du mir jeden Tag erneut zeigst, dass es auch ein Leben neben der Arbeit gibt und wie wichtig das ist.

Danke auch an Sibylle und Karl für die stetige, herzliche Unterstützung und an Philipp, Vera, Jan, Maja und Henri und meine vielen lieben Freunde für die aufbauenden Worte und notwendige Ablenkung.